

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N°

392

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jacques CARTIER

Vétérinaire Sanitaire de la Ville de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

MÉDICATION IODIQUE

**L'Administration de l'huile iodée en
Injections Intraveineuses**

Président : M. CARNOT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1920

201

392

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jacques CARTIER

Vétérinaire Sanitaire de la Ville de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

MÉDICATION IODIQUE



**L'Administration de l'huile iodée en
Injections Intraveineuses**

Président : M. CARNOT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 15

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

	MM
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale	BROCA (A.)
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	M. LABBE
Pathologie médicale	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale.	GOSSET
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Opérations et appareils.	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	P. CARNOT
Hygiène	LÉON BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale.	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET
	QUENU
	LEJARS
Clinique ophtalmologique	HARTMANN
Clinique des maladies des voies urinaires.	DE LAPERSONNE
	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR
	COUVELAIRE
Clinique gynécologique.	BRINDEAU
Clinique chirurgicale infantile	J.-L. FAURE
Clinique thérapeutique.	A. BROCA
Clinique oto-rhino-laryngologique.	ALBERT ROBIN
	P. SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	LABBE (H.)	MOCQUOT	ROUVIERE
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SCHWARTZ(A.)
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	SICARD
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TANON
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TERRIEN
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	TIFFENEAU
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERRER	VILLARET
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	ZIMMERN
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur CARNOT

A Monsieur le Professeur agrégé F. RATHERY

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur H. ROGER

Doyen de la Faculté de Médecine

Monsieur le Professeur QUÉNU

Monsieur le Docteur DOLÉRIS

Monsieur le Docteur E. POTHERAT

A la mémoire de MM. les Professeurs

CHANTEMESSE et GAUCHER

A mon maître M.-H. VALLÉE

Directeur de l'Ecole d'Alfort

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE D'ALFORT

A M. H. MARTEL, Docteur ès-Sciences

Membre de l'Académie de Médecine

**Directeur du Service Vétérinaire Sanitaire
de Paris et du département de la Seine**

A MA FEMME

A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR

MEIS ET AMICIS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
LA MÉDICATION IODIQUE

L'Administration de l'huile Iodée
en injections Intraveineuses

AVANT-PROPOS

En 1916, les chevaux des armées furent atteints par une affection de nature mycosique, due à un parasite voisin des levures, le *cryptococcus* de Rivolta. Cette affection caractérisée par le développement de gommes cutanées, et de lésions des lymphatiques des régions atteintes, a une tendance envahissante et est susceptible de généralisation.

Les complications qu'elle entraîne, surtout lorsqu'elle siège aux membres, infiltration éléphantiasique, dermite exsudative à tendance nécrotique, ont un caractère incurable qui impose souvent le sacrifice d'animaux rendus inutilisables.

Certains chevaux, plus spécialement ceux venus d'Afrique, furent d'abord atteints, mais la maladie

se transmettant par contagion, prit bientôt de l'extension, et de tous côtés on entreprit de la combattre.

Au gouvernement militaire de Paris d'abord, en collaboration avec mon distingué confrère et ami M. Bridré, chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur, puis à l'hôpital vétérinaire de la X^e armée, j'eus l'occasion de pouvoir étudier la maladie.

Je dois ici adresser mes remerciements les plus vifs à MM. Jacoulet et Alix, vétérinaires principaux de 1^{re} classe de l'Armée, grâce à qui j'ai pu entreprendre et poursuivre les essais et études sur le cheval relatées plus loin.

En raison de la nature mycosique (1) de l'affection, connaissant les résultats obtenus par Thomassen dans l'actinomyose, par de Beurman et Gougerot dans la sporotrichose avec la médication iodurée, c'est à cette médication que je soumis d'abord les premiers cas que j'eus à traiter. J'ai publié le résultat de ces essais dans le *Recueil de médecine vétérinaire* (2).

La longue durée du traitement et les doses considérables d'IK, nécessaires pour obtenir la guérison, m'amènèrent à essayer d'autres méthodes thérapeutiques. Parmi celles-ci figurait l'emploi de l'*huile iodée en injections intraveineuses*. C'est grâce à M. Billon d'abord, puis au D^r Lafay que malgré la

1. Bridré, Nègre et Trouette, *Annales de l'Institut Pasteur*, septembre 1912.

2. *Recueil de médecine vétérinaire*, 15 novembre 1916.

rareté des produits nécessaires, à l'époque, nous avons pu entreprendre ces essais, leur générosité fut souvent mise à contribution sans jamais s'épuiser, ce dont je ne saurais assez les remercier.

Nous avons pensé que ces expériences et essais thérapeutiques, entrepris au cours de l'année 1916, pourraient constituer la préface d'une étude expérimentale que nous avons eu la bonne fortune, la guerre terminée, de pouvoir poursuivre à l'hôpital Tenon.

M. le professeur agrégé Rathery a bien voulu mettre à notre disposition les ressources de son laboratoire, favoriser et conseiller nos recherches. C'est grâce à lui que l'étude expérimentale achevée, nous avons pu mettre en application la méthode dans son service. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance.

INTRODUCTION

Avant de tenter l'injection directe dans le sang de l'huile iodée, plusieurs questions se posaient :

1° Peut-on sans danger introduire de l'huile dans les veines ?

2° La méthode présente-t-elle un avantage réel sur les autres modes d'administration de l'iode ?

3° Existe-t-il des préparations iodées susceptibles d'être utilisées par la voie veineuse ?

Les essais thérapeutiques ne pouvaient être entrepris chez l'homme qu'après l'expérimentation sur l'animal.

En ce qui concerne l'injection d'huile, nos expériences sur le cheval nous ont servi de point de départ, les résultats obtenus depuis par les expérimentateurs chez le chien et le lapin ont confirmé nos résultats.

En ce qui concerne l'huile iodée, nous rappellerons les essais faits sur le cheval et les résultats thérapeutiques que nous obtenions sur cet animal en 1916. Nous exposerons ensuite les expériences entreprises sur le chien.

Nous étudierons à la lumière de ces expériences,

en comparaison avec ce qui se passe pour les iodiques en général, l'absorption, la fixation, la toxicité et la posologie de l'iode introduit dans le sang sous forme d'injection huileuse.

La possibilité de ce mode d'administration établi chez l'animal, nous avons appliqué la méthode en thérapeutique humaine, nous donnerons cinq observations recueillies au lit du malade sur des cas traités.

Nous terminerons en étudiant l'action locale et physiologique, l'élimination, et en fixant la technique, les indications, les contre-indications de la méthode.

Nous poserons enfin les conclusions de notre travail.

PREMIÈRE PARTIE

LES INJECTIONS HUILEUSES DANS LES VEINES

Nous commencerons par étudier rapidement le mécanisme et les conditions de production de l'embolie graisseuse, les accidents auxquels elle peut donner lieu, pour en déduire les notions pouvant servir de guide dans la pratique des injections huileuses dans les veines ; nous passerons en revue les expériences faites à ce sujet.

Dans quelques considérations générales relatives à la médication iodique, nous chercherons les circonstances qui en conditionnent l'emploi, et nous en déduirons les avantages que peut présenter l'introduction de l'huile iodée par voie intraveineuse.

Puis nous indiquerons les principales propriétés des lipoïdes iodés et plus particulièrement du lipiodol que nous avons utilisé dans nos essais thérapeutiques.

CHAPITRE PREMIER

Mécanisme de l'embolie graisseuse Accidents

Elle est constituée par la pénétration dans le sang de gouttelettes graisseuses qui arrivant par le système veineux au cœur droit sont transportées par l'artère pulmonaire dans le poumon. C'est là qu'elles s'arrêtent le plus souvent, obstruant les capillaires de cet organe.

Mais l'embolie peut se faire dans les autres organes, le poumon ayant été franchi, et les gouttelettes graisseuses étant passées dans la grande circulation.

Le mécanisme de sa production a été bien étudié par Bergmann en 1863.

D'une façon générale c'est le traumatisme, et le traumatisme osseux qui est la cause de l'embolie graisseuse. La substance médullaire se trouve lésée lors de fracture accidentelle ou d'intervention, de curettage au cours d'une ostéomyélite, et une partie de cette substance pénètre dans le système veineux au niveau de foyer traumatisé.

En dehors du traumatisme osseux, on connaît en-

core des embolies graisseuses se produisant au cours des dystocies par introduction dans les veines utérines maternelles de substance cérébrale fœtale.

Dans les contusions hépatiques, on peut encore observer le passage dans le sang du contenu des cellules lésées et surtout de la graisse.

Dans les contusions du tissu cellulaire de l'abdomen et du vagin (Virchow).

Au cours du diabète on peut observer des embolies graisseuses dont le mécanisme est encore discuté.

Quelle que soit la cause, Magendie en 1827, après lui Schwick et Weber ont indiqué cette condition à la production de l'embolie graisseuse, que *la graisse doit être liquide*, et qu'une émulsion graisseuse ne déterminait pas d'arrêt dans les capillaires. Les globules graisseux, en raison de leur faible dimension, sont entraînés à la façon des globules sanguins par le mouvement circulatoire, la circulation du chyle, déversé par le canal thoracique et la grande veine lymphatique dans la circulation générale en est la meilleure preuve.

L'embolie graisseuse détermine des troubles circulatoires ordinairement limités au poumon, mais qui peuvent se rencontrer aussi dans le cerveau, le myocarde, le foie, les reins.

Les expériences de Scriba montrent que la graisse peut être trouvée dans le poumon quarante-deux secondes après son introduction dans le sang. *La quantité et la rapidité d'absorption* sont des facteurs

importants quant à la date d'apparition et à la gravité des accidents.

Les lésions constatées consistent en œdème aigu et infarctus hémorragique. L'organe atteint est parsemé de taches jaunâtres ou blanchâtres et d'ecchymoses. A l'examen histologique, après action de l'acide osmique, les capillaires apparaissent remplis d'une masse colorée en noir moulant les divisions vasculaires.

Mais ces accidents ne succèdent pas fatalement à l'embolie graisseuse qui se produirait d'après Scriba dans 50 o/o des fractures. Peu graves lorsqu'elles sont légères, elles peuvent par leur répétition entraîner des accidents pulmonaires, et parfois même déterminer la mort, dans 8 o/o des cas d'après le même auteur.

Dans la majorité des cas, la graisse franchit les capillaires du poumon grâce à sa fluidité et à sa faible adhérence aux parois, et les globules graisseux sont peu à peu évacués dans la grande circulation. Ils peuvent alors aller déterminer des lésions analogues à celles décrites ci-dessus dans les autres parenchymes, ils peuvent aussi franchir ces derniers, pour être finalement éliminés au niveau du rein. Un signe manifeste de cette élimination est la lipurie.

Les symptômes traduisant l'embolie graisseuse sont dominés par la dyspnée qui apparaît brusquement un temps variable après l'introduction de la graisse dans l'appareil circulatoire. Cette dyspnée qui s'accompagne des autres signes de l'infarctus ou de

l'œdème pulmonaire (toux, expectoration sanguinolente ou mousseuse, matité et râles) traduit donc les complications mécaniques de l'embolie.

Dans les cas graves, la gêne de la circulation pulmonaire ne tarde pas à retentir sur le cœur dont les contractions s'accélèrent tout en s'affaiblissant. Le cœur droit se dilate. La dyspnée s'accroît progressivement et la mort peut survenir avec des accidents cérébraux.

Roux (de Lausanne) a attiré l'attention sur la discordance entre le pouls (ralenti d'après lui) et la respiration (accélérée), discordance qui permettrait de prévoir l'embolie graisseuse.

Benestad a noté l'apparition de petites pétéchies cutanées sur la face antérieure des épaules, les parties latérales du cou, la poitrine, le ventre, et la face antérieure des cuisses.

Cehler les a également observées sur les muqueuses et en particulier sur les conjonctives.

Les cas mortels sont exceptionnels et il semble bien, si l'on reprend les observations qui en ont été publiées, qu'un certain nombre aient été attribuées à l'embolie graisseuse, qui relevaient du shock dans les grands traumatismes.

« C'est à l'embolie graisseuse, disait J. Déjerine, qu'il faut attribuer la mort, dans bon nombre de cas de mort rapide après de graves lésions osseuses, morts rapides qui sont le plus souvent attribuées à ce que l'on appelle le choc dans le langage chirurgi-

cal, dénomination vague qui n'a aucun sens précis dans le langage scientifique. »

Les idées actuelles sur cette question sont toutes différentes.

Cherchant à produire l'embolie graisseuse expérimentalement, le même auteur fit à un chien anesthésié une ouverture dans la cavité médullaire du tibia. Introduisant alors une tige de fer, il pratique l'attrition de la moelle osseuse. Il constate l'issue dans la plaie de sang mélangé de gouttelettes huileuses.

Ayant sacrifié l'animal trois heures et demi après, il ne trouve dans le poumon aucune trace d'embolie graisseuse.

Pour produire l'infiltration graisseuse des capillaires pulmonaires, J. Déjerine eut alors recours à l'introduction dans la cavité médullaire de l'os d'une tige de laminaire. Celle-ci en se gonflant déterminait la sortie abondante de la moelle osseuse. Encore note-t-il que le chien ayant subi cette épreuve ne présente pas de dyspnée appréciable, il le sacrifie après cinq jours et trouve à l'autopsie, aux poumons : « de la congestion très légère des bases et quelques petites ecchymoses sous pleurales ».

Cependant que l'examen microscopique montre le poumon injecté presque complètement par la graisse surtout abondante dans les capillaires périlobulaires et dans le réseau inter-alvéolaire.

Les reins et le foie sont indemnes.

De ces expériences nous retiendrons que malgré le

passage dans le sang de *substance grasse*, on peut ne pas observer l'embolie graisseuse.

L'infiltration très abondante des capillaires du poumon est obtenue par l'introduction de quantités *importantes* de graisse dans la circulation, mais cette infiltration peut ne s'accompagner que de phénomènes réactionnels limités n'entraînant pas de symptômes apparents.

Scriba a cherché à établir expérimentalement la quantité de matière grasse dont le passage dans le sang déterminerait la mort chez l'homme ; il n'en faudrait, d'après lui, pas moins de 210 grammes.

Conclusion. — De ces faits il résulte qu'une substance grasse introduite dans le système veineux n'est arrêtée dans les capillaires péri et intralobulaires qu'à la condition d'être *liquide* ou d'être introduite en quantité *importante*, ou d'une façon *répétée*.

Dans les autres cas elle finit par être éliminée de l'organisme.

Les lésions réactionnelles du poumon sont minimes en comparaison de l'importance de l'infiltration graisseuse.

CHAPITRE II

Les injections intraveineuses d'huiles végétales

Partant de ces données, nous avons cherché à les vérifier par l'expérience pour établir la possibilité d'introduire une huile végétale dans l'organisme par voie intraveineuse.

EXPÉRIENCE I. — Au mois de juin 1916 je procédai à une expérience à l'Ecole militaire sur un cheval du 19^e Escadron du Train des Equipages atteint d'une affection incurable et destiné à être abattu. Je pus injecter à cet animal pesant environ 400 kilogs, 20 centimètres cubes d'huile d'arachide, soit environ 0 gr. 05 par kilogramme d'animal; l'injection fut pratiquée dans la veine jugulaire, avec une seringue de Roux et une aiguille de fort calibre. L'huile chauffée au préalable au bain marie à 37 degrés fut injectée lentement, en une minute.

A la suite de cette injection, l'animal ne présenta aucun accident, ni trouble immédiat; la respiration resta normalement rythmée, le pouls régulier et bien frappé. Mis en observation, les jours suivants n'apportèrent aucune modification

dans l'état de l'animal, imputable à l'injection huileuse dans la veine jugulaire.

Après avoir répété cette expérience à dose plus élevée (40 centimètres cubes) avec la même innocuité pour le sujet, je fus conduit à utiliser la méthode dans un but thérapeutique, en pratiquant des injections intraveineuses d'huile iodée, dans le traitement de la lymphangite épizootique du cheval. Ces essais entrepris à l'Ecole militaire furent poursuivis par la suite dans le courant de l'année 1916 à l'Hôpital Vétérinaire de la X^e armée.

Nous en donnerons plus loin le compte rendu succinct, en ce qu'ils peuvent présenter d'intérêt au point de vue expérimental.

Nous bornant à fixer ici les points que nous avons acquis dès cette époque :

1^o Innocuité chez le cheval d'une injection huileuse intraveineuse unique de 0 cmc. 1 par kilogr. d'animal ;

2^o Innocuité chez le même animal d'une série de 5 injections huileuses intraveineuses de 0 cmc. 04 par kilogramme d'animal, répétés tous les huit jours, d'une série de 6 injections entre 0 cmc. 02 et 0 cmc. 04.

3^o Ces injections à la dose de 0 cmc. 04 à 0 cmc. 06 par kilogramme d'animal répétées chaque jour peuvent déterminer au bout de quatre jours des accidents pulmonaires dyspnéiques avec accélération du pouls.

MM. Le Moignie et Gautrelet ont étudié la tolérance de l'organisme du chien aux injections huileuses. Ils employaient l'huile d'œillette strictement

purifiée, l'injection était poussée lentement dans la saphène.

Il ont pu introduire ainsi dans le sang 13 centimètres cubes d'huile chez un chien pesant 6 kg. 500, soit 2 *cmc.* par kilogramme d'animal sans observer de trouble immédiat ni consécutif.

La quantité de 2 centimètres cubes par kilogrammes représentant la quantité maxima que pouvait supporter l'organisme sans manifester de troubles fonctionnels ; jusqu'à cette dose le cœur et la respiration ne sont pas gênés dans leurs fonctions.

Au delà de cette quantité on voit le cœur et la respiration traduire l'effort résultant de la surcharge circulatoire. Ces accidents aboutissent à l'asphyxie lorsque la quantité d'huile injectée atteint 4 *centimètres cubes* par kilogramme d'animal.

Ces auteurs concluent, tenant compte des résistances individuelles, à la possibilité d'injecter dans la circulation chez le chien normal, et ce en un temps très court, la dose considérable de 1 *centimètre cube* à 1 *cmc.* 5 par kilogrammes d'animal.

Le 8 juin 1918, E. Le Moignic et A. Sézary ont communiqué à la Société de Biologie les résultats de leurs recherches sur les injections intraveineuses d'huiles végétales et indiqué dans quelle mesure elles pouvaient être utilisées en thérapeutique.

Les expériences ont porté sur le lapin.

Les quantités injectées ont varié de 0 *cmc.* 03 à 0 *cmc.* 8 par kilogramme. L'injection poussée avec la lenteur de toute injection intra-veineuse. L'examen

du sang à l'ultramicroscope fait avant et après la piqure, a révélé *l'apparition des gouttelettes huileuses* dans le sérum quelques secondes après.

Les petites quantités 0,03 à 0,2 par kilogrammes ne déterminent que des lésions pulmonaire très légères qui consistent en « zones de *congestion diffuse très accentuée* et peu étendue, soit plus souvent en *foyers minuscules de congestion*, nettement circonscrits, arrondis, non indurés, ne plongeant pas si on les découpe et si on les place dans l'eau, bien distincts de l'infarctus pulmonaire classique. Leur nombre est généralement en rapport avec la quantité d'huile injectée. Leur distribution n'est cependant pas toujours identique et semble varier avec les dispositions anatomiques ; une faible dose (0 cmc 10 à 0 cmc. 2) peut provoquer soit de minuscules placards de suffusion sanguine disséminés à la surface des deux poumons, soit quelques foyers plus volumineux localisés aux languettes du lobe inférieur du poumon gauche, soit, avec quelques petits foyers arrondis épars, une zone de congestion à la base gauche, soit enfin deux nodules relativement plus volumineux, légèrement indurés mais ne plongeant pas, et occupant les bases des poumons. *Ces lésions sont curables* : si l'on sacrifie les animaux de dix à quinze jours après l'injection, on ne trouve plus aucune altération macroscopique des poumons. »

« Si l'on injecte une quantité d'huile supérieure à 0 cmc. 2 par kilogramme d'animal (de 0 cmc. 3 à

0 cmc. 6) les altérations sont plus marquées. Elles consistent soit en foyers congestifs plus étendus et plus denses, soit en véritables infarctus pulmonaires. *La dose de 0 cmc. 8 amène souvent la mort, soit immédiate, par embolie massive (on trouve alors l'artère pulmonaire injectée d'huile), soit plus tardive, par infarctus multiples. »*

La conclusion est qu'au point de vue thérapeutique, les doses qu'on peut employer sont comprises entre 0 cmc. 03 et 0 cmc. 2 par kilogramme d'animal.

Ces auteurs ont ensuite étudié l'action des injections intraveineuses répétés d'huile.

« Chez un lapin ayant reçu 15 injections de 0 centimètre cube, par kilogramme à raison de 3 par semaine, disent-ils, nous avons noté une diminution nette de l'élasticité des lobes inférieurs des deux poumons. Deux lapins ayant reçu 31 injections semblables offraient une augmentation très appréciable de la consistance du parenchyme pulmonaire dont l'élasticité était nettement diminuée, sans qu'il y eut d'emphysème apparent. Macroscopiquement il n'y avait aucun foyer cicatriciel, aucun nodule induré, les poumons surnageant. Nous avons d'ailleurs constaté qu'à partir de la vingt-cinquième injection ces animaux présentaient une dyspnée vive, aussitôt après la piqûre. Il est donc certain que des altérations pulmonaires assez marquées avaient été produites.

La conclusion qu'ils tirent de ces expériences est que :

« 1° L'injection intraveineuse unique ou rarement répétée, d'une dose d'huile d'olive variant de 0 cmc. 03 à 0 cmc. 2 par kilog d'animal ne détermine chez le lapin que des altérations légères et transitoires des poumons.

2° Les injections intraveineuses répétées d'une même dose d'huile provoquent au contraire des lésions pulmonaires consistant en une perte d'élasticité de parenchyme, sans emphysème. »

Opérant sur des chiens, Le Moignic et Gautrelet ont obtenu des résultats analogues ; *mais le chien « supporte mieux que le lapin les injections intraveineuses d'huile, une même dose d'huile (rapportée au kilog d'animal) détermine des altérations + marquées chez le lapin que chez le chien ».*

Ils ont étudié également l'action d'autres huiles végétales, $\pm$ fluides que l'huile d'olive : les lésions étaient analogues.

« En thérapeutique, on ne peut donc utiliser les injections intraveineuses d'huile qu'à la dose moyenne de 0 cmc. 1 par kilog d'animal et à la condition de ne pas les répéter plus de cinq à dix fois. Cette méthode *ne saurait donc avoir que des indications limitées.* Elle est cependant susceptible de rendre les services les plus importants, comme par exemple lorsqu'elle permet d'introduire rapidement le camphre dans la circulation générale chez les blessés en état de shock (Le Moignic et Heitz-Boyer) : l'huile camphrée à 10 0/0 en injection intraveineuse est en effet bien tolérée par l'homme à la dose de 2 centi-

mètres cubes répétée de deux à quatre fois en vingt-quatre heures.

« La méthode des injections intraveineuses d'huiles médicamenteuses est encore limitée par l'action irritante propre aux substances incorporées, qui pourront l'exercer dans les poumons, au niveau des foyers congestifs où elles auront pu être arrêtées quoique en quantité minime.

Si l'injection intraveineuse d'huile camphrée à 10 o/o est inoffensive celles de certaines huiles *iodées*, *mercurielle*, *eucalytolée*, *quininée* ne sont pas sans inconvénient, en raison des importantes lésions inflammatoires ou même nécrotique qu'elles peuvent provoquer dans les poumons.

« Le procédé ne permettra donc d'introduire dans l'organisme que des substances bien tolérées par le parenchyme pulmonaire.

« Les applications de cette nouvelle méthode, si restreintes soient-elles encore, peuvent cependant ouvrir des voies fécondes en thérapeutique. »

En répétant les injections quinze ou trente fois, MM. le Moignic et Sézary ont produit une augmentation de la densité et une diminution de l'élasticité du parenchyme pulmonaire.

Ces auteurs ajoutent que si l'on incorpore à l'huile certaines substances médicamenteuses (iode, mercure quinine, émétine), celles-ci arrêtées dans les capillaires déterminent *souvent des foyers de broncho-pneumonie nécrotique* dont l'existence contraindique absolument l'emploi de ces *solutions* », et ils ajoutent :

« le camphre dans nos recherches expérimentales a toujours été bien toléré. »

Les expériences ci-dessus ne contredisent aucun des résultats que nous avons acquis en 1916 chez le cheval tant au point de vue des doses tolérées que de la répétition possible de ces doses.

Elles permettent en outre de fixer la dose thérapeutique unique maxima d'huile végétale à injecter chez le chien et le lapin, elle ne doit pas dépasser 0 cmc. 03 à 0 cmc. 2 par kilog d'animal, elles limitent entre 5 et 10 le nombre d'injections faites en série — sans indiquer toutefois leur espacement.

De ces données établies expérimentalement nous retiendrons encore la meilleure tolérance de l'*huile d'œillette*. Et s'il est vrai que les conditions ci-dessus énoncées limitent l'emploi des injections intraveineuses d'huiles végétales et réduisent leurs indications, nous nous croyons fondé à faire des réserves au sujet des conclusions formulées par MM. Le Moignic et Sézary sur l'emploi des huiles médicamenteuses autres que l'huile camphrée, réserves dont nous donnerons plus loin la justification.

Simultanément se poursuivait l'étude expérimentale sur l'huile camphrée dont l'administration intraveineuse avait motivé les recherches ci-dessus. MM. Le Moignic et Gautrelet publiaient en effet le 25 mai 1918 à la Société de Biologie une étude physiologique où ils citaient des injections d'huile camphrée chez le chien à la dose de 0 cmc. 5 par kilog.

Les mêmes auteurs publient encore une étude

expérimentale du shock et de son traitement par les injections intraveineuses d'huile camphrée.

La méthode sort du domaine expérimental et successivement au cours de l'année 1918 Lœper et Fumouze, Heitz-Boyer. Houzel, Ferrari, Costantini, Vigot, Jeanneney font connaître les résultats de l'emploi de l'huile camphrée en injections intraveineuses chez l'homme dans le traitement du shock et des infections, notamment des formes asphyxiques de la grippe.

Les doses injectées étaient de 2 cmc. 3 et les injections répétées quotidiennement pendant plusieurs jours. Les résultats obtenus étaient des plus heureux.

CHAPITRE III

Considérations sur la médication iodique

L'organisme à l'état normal renferme de l'iode en combinaison, dans la glande thyroïde et les glandes parathyroïdes, on le trouve sous forme d'iodothyline (Baumann), de thyroglobuline ou encore d'iodo-thyréoglobuline (Oswald), l'iode nécessaire à ioder la thyroglobuline étant apporté par le sang.

L'iode doit donc à un état transitoire faire partie du protoplasma cellulaire, on le retrouve dans le plasma sanguin en faible quantité (0 mgr. 013 à 0 mgr. 112 pour 1.000 cmc.). On en trouve encore des traces dans divers organes où il provient peut être du sang.

Ce sont les aliments qui apportent à l'organisme l'iode qui lui est nécessaire, sous forme de combinaison organique on le retrouve dans certains aliments végétaux tels que : asperges, carottes, haricots verts, champignons etc..., ou animaux, surtout dans la chair des poissons.

Voici des chiffres donnant la teneur en iode de quelques aliments :

Harengs	1 mgr.	8 à 2 mgr.	par kilogr.
Morue salée.....	1 mgr.	2	—
Colin	0 mgr.	9	—
Huitres portugaises.....	1 mgr.	9	—
Champignons de couche.	0 mgr.	23 (frais)	—
Ceps	1 mgr.	72	—

Certaines eaux minérales et même des eaux douces peuvent renfermer des iodures en solution résultant de la destruction des corps organisés contenant de l'iode, qui viennent à être détruits sous une influence quelconque.

Les chinois utilisaient la médication iodique quinze cents ans avant l'ère chrétienne, dans le traitement de la goutte par des vins et pilules à base de végétaux marins.

En thérapeutique, de nos jours, l'iode est introduit dans l'organisme sous forme d'iodures ou sous forme de composés organiques.

Rampold admettait l'identité d'action de l'iode et de l'iodure de potassium. Si cette formule n'est plus rigoureusement acceptée aujourd'hui, il n'en est pas moins vrai que lorsque l'IK est entièrement décomposé dans l'organisme, il agit par son iode ainsi libéré, qui se combinant aux albuminoïdes, circule dans les liquides alcalins à l'état d'iodalbuminate et peut imprégner les divers éléments cellulaires.

Cette décomposition des iodures, d'après les expériences de Pouchet, s'opère sous l'influence des diastases oxydantes. Peu irritants par eux-mêmes, les iodures mettant alors en liberté leur iode, celui-ci exerce son action irritante sur les tissus, si la pré-

sence d'albuminoïdes auxquels il puisse se combiner n'épuise son activité. Car l'affinité de l'iode pour ces substances est très grande et dans les iodalbuminates, le métalloïde se trouve à l'état dissimulé.

La mise en liberté de l'iode, en raison de la grande diffusibilité des iodures alcalins est parfois telle que des accidents toxiques surviennent, par suite de la présence dans un temps donné d'une trop grande quantité d'iode libre.

Les intoxications résultant de l'emploi de la médication iodurée sont loin d'être rares même avec des doses minimales. Une statistique publiée par Briquet d'Armentières le prouve :

Doses administrées de IK	Iodisme observé o/o		
	léger	moyen	grave
0 gr. 25 à 0 gr. 75	30	10	9
1 gr. à 1 gr. 50	47	19	11
2 gr.	38	22	20
3 gr. à 4 gr.	29	28	27
5 gr. et plus	21	51	22

Les molécules albuminoïdes modifiées par l'iode se dédoublent beaucoup plus facilement et subissent dans l'organisme une désintégration plus rapide et plus complète : prématurée. Car l'iode subit à l'intérieur de la molécule d'iodalbuminate une oxydation qui le fait passer à l'état de produit de substitution. Ces produits iodés eux-mêmes sont dédoublés ; et finalement l'iode est éliminé à l'état d'iodure.

L'albumine morte subit encore plus facilement les phénomènes de régression sous l'influence de

l'iode, et c'est pour cette raison que les albuminoïdes iodées proposées comme médicaments ne présentent pas d'avantage sérieux sur les iodures.

Lortat-Jacob a montré le rôle joué par les leucocytes dans l'absorption de l'iode qui entre en combinaison intime dans le protoplasma cellulaire. Ce sont aussi les leucocytes qui en assurent la répartition dans l'organisme.

Mais en dehors de cette action qui est essentielle, ces sels agissent encore en tant qu'iodures d'une façon purement physique, et c'est à cette action que se limite dans le traitement ioduré, une partie importante de la dose administrée qui s'élimine sans avoir été décomposée.

L'emploi des iodures présente donc deux inconvénients, dans certains cas préjudiciables à leur emploi :

1° Leur grande diffusibilité et la mise en liberté brutale de l'iode ;

2° Leur faculté de traverser l'organisme sans être décomposés, ce qui rend difficile la mesure de la dose à administrer en vue d'obtenir un effet thérapeutique donné.

Parmi les composés organiques de l'iode, les lipoïdes iodés dont nous étudierons plus loin les propriétés, ne présentent pas à cet égard les inconvénients des iodures ; leur décomposition dans l'organisme est lente et leur action prolongée ; ils permettent une action plus graduée et facilement mesurable.

Administrés par la voie digestive ou sous-cutanée, ces corps ne nous paraissent pas présenter ainsi tous les avantages qu'on peut en tirer.

Par la voie digestive. — 1° Le dosage de la médication est difficile, une partie du médicament sans avoir été absorbé est retrouvé dans les selles ;

2° Dans les cas d'idiosyncrasie, ou plus généralement chez les individus présentant une cause d'intolérance, la muqueuse digestive est peu en état d'absorber le médicament, si elle a déjà été irritée par l'élimination iodique ;

3° Nous verrons plus loin que dans ce cas l'huile iodée, après l'action de suc pancréatique qui l'émulsionne, est *décomposée beaucoup plus rapidement* et d'une façon presque instantanée dès qu'elle arrive dans le milieu sanguin.

Par la voie sous-cutanée. — Sans nous attacher aux accidents locaux toujours possibles avec un produit difficilement résorbable, nous signalerons seulement les *tumeurs* dont J.-L. Faure, Jacob, Faure-Frémiet, Duraud et Michon ont donné des observations à la Société de chirurgie et dont plus récemment W.-H. Mook et W.-G. Wander ont publié une série de cas, après les injections sous-cutanées d'huile camphrée, tumeurs durant plusieurs années, douloureuses et récidivant après l'extirpation. Il s'agissait en l'espèce, il est vrai, d'huile de vaseline, mais de pareils accidents ne peuvent-ils survenir avec d'autres corps gras injectés sous la peau ?

Une conséquence beaucoup plus importante cependant de cette difficulté de résorption, réside dans *l'incertitude de l'action* d'un médicament administré dans de telles conditions. Les signes d'hydrargyrisme éclatant brusquement chez un malade soumis au traitement mercuriel par l'huile grise, traduisent l'irrégularité de la résorption du mercure introduit sous forme d'émulsion grasse dans le tissu conjonctif inter ou intramusculaire. Avec les lipoides iodés incomparablement moins toxiques, les accidents analogues ne sont guère à redouter, mais bien l'irrégularité et l'incertitude de leur action thérapeutique lorsqu'on les confie à la voie sous-cutanée.

L'apparition tardive de l'iode dans les urines (quarante-huitième heure) est la preuve de cette résorption difficile ; et si cette circonstance peut trouver dans certains cas une indication, il en est d'autres où l'action de l'iode, sans être brutale, gagne à être plus *hâtive* et dans tous les cas plus *régulière*.

D'après Pouchet, quelle que soit la modalité de la médication iodique employée, il faut agir avec des doses fortes pour juguler un symptôme, faire disparaître une altération, puis, l'effet obtenu, des doses faibles suffiront pour éviter les récidives ; or, comment compter sur une action énergique dans des conditions de résorption difficile ?

C'est d'ailleurs après avoir éprouvé par l'expérience, comme nous le verrons plus loin, à propos du traitement d'une mycose du cheval, cette incertitude

d'action de l'huile iodée administrée par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, que nous avons été amené à abandonner cette voie.

Il est encore un élément qui, à lui seul, pourrait justifier la recherche d'un autre mode d'administration, c'est la douleur consécutive à l'injection sous-cutanée et qui se manifeste au bout de trois à quatre heures et dure six heures en moyenne. Dans un cas d'après Martin elle aurait dû faire cesser le traitement.

Restait à fixer le composé iodique à utiliser.

Il ne pouvait être question des iodures, bien que l'IK ait pu être injecté par Teppaz dans la veine jugulaire du cheval, l'INa par Spolverini et Ravaut dans les veines chez l'homme. Ces sels sont trop diffusibles et trop facilement décomposables pour que leur introduction directe dans le sang présentât d'avantage réel, sans parler des dangers d'une pareille thérapeutique.

Restaient les composés organiques de l'iode ; c'est parmi eux qu'il fallait choisir un corps répondant aux conditions que nous nous proposons de réaliser.

CHAPITRE IV

Préparations iodées injectables

Nous avons vu que les albumines iodés (iodalbacide, eigones, iodocaséine, iodogénol, peptoniode, iodalose, iodone, iodomaïsine) ne pouvaient convenir pour une thérapeutique destinée à introduire dans l'organisme un produit stable et ne se décomposant que lentement. Ces corps pour la plupart sont des peptones iodés, c'est-à-dire des corps non définis, mélanges d'iodures organiques, d'acides iodhydrique, et de dérivés iodés de substitution en proportions variables.

Un autre produit, l'iodéol, qui renfermerait de l'iode à l'état colloïdal en suspension dans l'huile ne répondrait pas davantage aux desiderata formulés plus haut.

Restent donc les lipoiodes iodés.

Introduite en thérapeutique en 1850 par Personne et Deschamps d'Avallon, l'huile iodée fut d'abord fabriquée avec de l'huile d'amandes douces ; huile non siccative dont la constitution chimique (glycéride d'acides gras saturés) ne permet pas la fixation

directe de l'iode. Cette huile ne renfermait que 5 o/o d'iode.

L'importance des huiles dites incomplètes, c'est-à-dire glycérides d'acides gras non saturés (huiles d'œillette, de sésame, etc.), fut mise en évidence par Cloez, élève de Chevreul, en 1865. Ces huiles possèdent la faculté de fixer directement sans substitution des corps tel que le Chlore, le Brome et l'iode.

En 1896, apparut l'iodipine préparée en Allemagne, et résultant de la fixation de chlorure d'iode sur l'huile de sésame.

D'autres huiles iodées furent depuis fabriquées en France, avec l'huile d'œillette ou l'huile de sésame et de teneur variable en iode.

Préparation. — L'iode ne se fixe aux huiles même incomplètes que difficilement, aussi a-t-on dû avoir recours à des artifices pour en fixer des quantités importantes.

C'est ainsi que pour la préparation de l'iodipine on fait agir le protochlorure d'iode sur l'huile de Sésame, fixant ainsi à la fois du chlore et de l'iode, on obtient une huile chloro-iodée.

Un autre procédé utilisé en France par le Dr Lafay consiste à faire réagir l'acide iodhydrique sur l'huile d'œillette. Il obtient ainsi une huile (lipiodol) ne contenant pas de chlore et fixant par conséquent une plus grande quantité d'iode.

Alors que les huiles choroiodées ne renferment guère plus de 25 o/o d'iode, le chlore saturant en

partie l'huile, dans la proportion de 1 pour 3,57, le lipiodol en renferme 40 o/o.

L'iodopine a deux inconvénients qui la rendent inutilisable pour l'injection intraveineuse.

1° Elle renferme du chlore qui peut ne pas être sans inconvénient, introduit directement dans le sang ;

2° Sa teneur en iode est relativement faible. Une première conséquence est qu'elle est peu fluide ; la seule comparaison des poids moléculaires de l'iode (27) et du chlore (35,5) suffit à l'expliquer, pour un même poids contenu, le nombre de molécules de Cl. sera plus considérable que celui des molécules d'iodes, et si nous avons vu précédemment qu'une graisse trop fluide exposait, introduite dans le sang, à déterminer plus facilement la production d'embolies graisseuses, il n'en est pas moins vrai qu'une certaine fluidité est pourtant nécessaire pour que le produit soit injectable.

En outre la quantité d'excipient gras n'est pas indifférente, puisque nous avons aussi vu que la limitation de cette quantité était une condition essentielle de l'utilisation des huiles médicamenteuses en injections intraveineuses.

Pour ces raisons après des essais ayant porté sur des huiles iodées à 15 o/o, 20 o/o et 25 o/o préparées avec l'huile de sésame, nous avons poursuivi nos recherches avec le lipiodol qui est le produit de beaucoup le plus riche en iode.

Nous prendrons donc comme type de description

le lipiodol dont nous donnerons les principaux caractères et les propriétés essentielles.

Propriétés physico-chimiques

Le lipiodol a la coloration jaune ambré de l'huile d'œillette, une odeur très peu marquée, sa consistance est visqueuse surtout à basse température, et diminue sensiblement lorsqu'on la chauffe légèrement au bain-marie.

La réaction est neutre.

La densité est de 1,35 à 1,50.

Il est insoluble dans l'eau et dans l'alcool.

Soluble dans les dissolvants des graisses l'éther, la benzine, le chloroforme, éther de pétrole, le sulfure de carbone.

C'est un composé organique iodé où l'iode est à l'état dissimulé, ainsi qu'en témoigne la coloration ambrée qui ne représente pas celle d'un corps renfermant 40 o/o en poids d'iode libre simplement dissous.

On a pourtant discuté la question de savoir si l'iode était véritablement en combinaison et si ces huiles agissaient à titre d'acide iodhydrique ou d'huiles iodées.

Or pour déceler cet iode, il faut d'abord détruire la molécule organique dont il fait partie intégrante.

Les acides à la température ordinaire ont peu d'action, à chaud en présence d'ac. sulfurique, cette huile iodée brunit et dégage des vapeurs d'iode.

Les alcalis agissent davantage et surtout à chaud. Calcinée avec la KOH caustique, elle laisse un résidu charbonneux qui retient complètement l'iode à l'état d'IK. C'est un procédé de titrage.

Sous l'influence de l'air, de la lumière, de l'humidité, d'une température trop élevée, on voit l'huile iodée se colorer parfois. C'est alors l'iode qui se trouve mis en liberté des molécules grasses et qui se dissout au fur et à mesure. Agitée avec une pincée de carbonate, de sulfite ou d'hypo-sulfite de soude pulvérisé, elle reprend alors sa coloration ambrée.

Il est donc indispensable pour les injections intra-veineuses d'utiliser l'huile iodée fraîchement préparée.

Les huiles iodées apparaissent donc comme des composés organiques où l'iode est étroitement combiné aux acides gras, ce qui les différencie nettement de toutes huiles médicamenteuses et en particulier des huiles mercurielles, eucalyptolées, etc., où il s'agit d'une simple suspension ou dissolution qui laisse à la substance incorporée toutes ses propriétés irritantes ou caustiques. Nous verrons aussi à propos de l'action physiologique qu'il y a lieu de tenir compte de la nature chimique du corps ainsi introduit, de la lenteur avec laquelle il se trouve libéré dans l'organisme, et de sa faculté d'entrer en combinaison avec d'autres éléments de cet organisme pour former des corps dépourvus d'action toxique sur les cellules ou les tissus.

Teneur en iode. — La teneur en iode peut être

vérifiée par calcination avec la potasse caustique, en reprenant le résidu par l'acide azotique et l'azotate d'argent et en tenant l'iode à l'état d'iodure d'argent.

Le lipiodol renferme :

pour 1 gramme : 0 gr. 40 d'iode

1 cc. pèse 1 gr. 350 ce qui correspond à 0 gr. 54 d'iode.

En tenant compte du poids de l'iode contenu dans l'IK, on peut établir le tableau de correspondances suivant :

IK	IODE		LIPIODOL
grammes	grammes	grammes	grammes
		0,54	1
1	0,765	1,08	2
2	1,53	1,62	3
		2,16	4
3	2,295		

Nous verrons plus loin pu'au point de vue de l'action thérapeutique ces équivalences n'ont qu'un médiocre intérêt.

Conclusion. — En dehors des iodures alcalins trop diffusibles et irritants et des albuminoïdes iodés instables la thérapeutique possède donc un certain nombre de combinaisons de l'iode à des corps gras, parmi lesquelles, les différentes huiles iodées, l'iodéol, la benzoiodhydrine.

Les huiles iodées renferment l'iode à l'état combiné et « dissimulé » permettant leur introduction directe dans le sang. Leur teneur varie de 5 à 40 o/o d'iode.

Les conditions qu'elles doivent présenter sont d'être neutres, pures, non fluides, et de renfermer une quantité d'iode suffisante.

C'est à de tels produits que nous nous sommes adressé pour les expériences et les essais thérapeutiques dont nous allons maintenant donner le détail.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE PREMIER

§ 1. — Expérimentation chez le cheval

C'est après avoir employé sans succès l'huile iodée en injections sous-cutanées et intra-musculaires dans le traitement de la lymphangite épizootique du cheval, que nous fûmes amené, au mois de juin 1916 à tenter pour la première fois d'utiliser la voie intra-veineuse pour l'administration de ce médicament.

Nous avons établi la possibilité chez le même animal (expérience I) d'injecter dans la veine jugulaire 40 centimètres cubes d'huile végétale (huile d'arachide) sans déterminer de trouble appréciable.

Nos expériences portèrent ensuite sur l'huile iodée.

EXPÉRIENCE II. — L'huile iodée que nous employâmes tout d'abord contenait seulement 15 o/o d'iode, elle était préparée avec l'huile de Sésame et se présentait avec la viscosité d'un sirop assez épais. L'animal étant immobilisé debout, l'injection était pratiquée de la façon suivante : la région

jugulaire droite à la limite du tiers supérieur et du tiers moyen, préparée, c'est-à-dire les poils rasés et la peau badi-geonnée à la teinture d'iode, la veine jugulaire était gonflée par compression faite en aval par un aide ou mieux par le moyen d'un garrot placé à la base de l'encolure.

L'aiguille, une aiguille en acier de fort calibre stérilisée, était introduite en deux temps (1^{re} ponction de la peau, 2^e ponction de la paroi veineuse), la seringue préparée étant ensuite abouchée à l'aiguille, l'injection était poussée lentement, en un temps variant de trente secondes à une minute et demie.

La seringue était une seringue de Roux préalablement stérilisée, elle était emplie d'huile iodée à injecter chauffée au bain-marie dans une capsule stérile au voisinage de 37 degrés.

A un cheval du poids de 400 kilogrammes, nous introduisons d'abord dans la veine jugulaire 20 centimètres cubes d'huile iodée à 15 o/o, ce qui représente 0 cmc. 05 par kilogramme, dans les instants qui suivent, le poulx se maintient régulier et bien frappé, sans accélération, ni ralentissement. La respiration ne traduit aucun trouble. Les jours suivants l'animal ne présente aucun signe d'intoxication iodique.

La dose est alors portée sur le même sujet à huit jours d'intervalle, à 25 centimètres cubes puis 30 centimètres cubes, 40 centimètres cubes, sans que nous ayons à enregistrer de trouble ni de signe d'intolérance.

EXPÉRIENCE III. — Une autre série d'essais furent alors effectués avec une huile iodée à 20 o/o. Elle montra la possibilité d'injecter dans les veines d'un cheval pesant 350 kilogrammes 40 centimètres cubes d'huile iodée à 20 o/o, c'est-à-dire, 0 cmc. 11 par kilogramme d'animal.

Dans les observations qui vont suivre, pour éviter des répétitions fastidieuses, nous indiquons brièvement la localisation les lésions classiques de la blastomycose dite « lymphangite épizootique », dont le diagnostic a été fait après élimination de la morve cutanée par l'épreuve de la malléine, et examen microscopique du pus des gommes, ponctionnées avant leur ouverture, où l'on trouve en abondance le cryptocoque de Rivolta.

L'évolution typique des gommes est caractérisée par le développement de petits nodules sous-cutanés, irrégulièrement répartis ou se développant sur le trajet d'un cordon lymphatique, selon la région, au bout de peu de jours, surviennent le ramollissement puis l'ulcération et au nodule succède un ulcère bourgeonnant et suppurant.

Ces lésions s'accompagnent d'infiltration des régions atteintes de lymphangite et d'adénite. Elles sont en général douloureuses.

L'huile iodée employée pour le traitement était à 20 o/o ; seul l'animal faisant l'objet de l'observation II reçut du lipiodol à 40 o/o.

OBSERVATION I — Cheval, matricule 7366. — Gommes multiples siégeant dans la région du coude et le long d'un cordon lymphatique dans la région costale gauche avec adénite préscapulaire.

Au membre postérieur droit, gommes multiples, certaines ulcérées, sur toute l'étendue du membre, avec cordon lymphatique et adénite inguinale.

5 décembre. — Injection d'huile iodée à 20 o/o, 40 centimètres cubes.

13 décembre. — Injection d'huile iodée à 20 o/o, 40 centimètres cubes.

21 décembre. — Injection d'huile iodée à 20 o/o, 60 centimètres cubes.

2 janvier. — Toutes les gommès de la région du coude et les côtes sont en voie de cicatrisation.

Au membre postérieur, amélioration notable malgré l'étendue et l'importance des lésions, l'animal reçoit ce jour 60 centimètres cubes d'huile iodée.

15 janvier. — Au bout de quarante jours, il ne reste que 6 ulcérations sur le membre à la partie inférieure, toutes ces ulcérations sont en bonne voie de guérison.

L'animal a reçu 4 injections, en tout 200 centimètres cubes d'huile iodée à 20 o/o.

OBSERVATION II. — Cheval, matricule 7086 (Poids 300 kgr.). — Nombreuses gommès à des degrés divers d'évolution, certaines ulcérées et suppurantes, depuis l'extrémité du membre antérieur droit jusque vers le milieu de l'avant-bras, gros cordon lymphatique remontant jusqu'à la racine du membre.

20 novembre. — 15 centimètres cubes d'huile iodée à 40 o/o (Lipiodol) in veine.

27 novembre. — 20 centimètres cubes d'huile iodée à 40 o/o.

Quelques gommès ulcérées sont en voie de cicatrisation, un ganglion suppure dans la région axillaire.

5 décembre. — Apparaissent des signes de conjonctivité qui durent vingt-quatre heures.

Les lésions sont en voie de guérison, pas de nouvelles gommès.

L'animal reçoit 18 centimètres cubes de Lipiodol.

2 janvier. — Sans autre traitement, toutes les lésions sont cicatrisées.

Le traitement a duré quarante-trois jours.

L'animal a reçu en tout 3 injections, au total 53 centimètres cubes d'huile iodée à 40 o/o contenant 28 gr. 62 d'iode.

OBSERVATION III.¹ — Cheval, n° 6115. — Cet animal présente des gommes ulcérées suppurantes avec tuméfaction indurée diffuse du membre postérieur droit, depuis la région phalangienne jusqu'au jarret, une plaie granuleuse suintante de l'étendue d'une pièce de 5 francs au niveau de la région métatarso-phalangienne, et des gommes remontant le long d'un cordon lymphatique à la face interne de la jambe et de la cuisse jusqu'à la région inguinale, ganglions indemnes.

15, 16, 17 et 18 novembre. — Il reçoit chaque jour une injection intraveineuse, 20 centimètres cubes d'huile iodée à 20 o/o.

Les premiers jours apparaissent quelques gommes nouvelles évoluant rapidement.

28 novembre. — Les ulcérations ont cessé de suppurer à l'exception de deux.

1^{er} décembre. — Toutes les ulcérations sont en voie de cicatrisation.

2 décembre. — Injection intraveineuse de 20 centimètres cubes d'huile iodée à 20 o/o.

9 décembre. — Injection intraveineuse de 40 centimètres cubes d'huile iodée à 20 o/o.

15 décembre. — Toutes les lésions sont cicatrisées. Il ne

reste qu'un peu d'induration indolore du cordon lymphatique vers la région inguinale.

Le traitement a duré un mois, il a comporté 6 injections intraveineuses d'huile iodée à 20 o/o en tout 140 centimètres cubes.

OBSERVATION IV. — Cheval, matricule 5935. — Gommesc ulcéreuses multiples au membre postérieur droit réparties sur toute la surface des régions phalangienne, métatarso-phalagienne, métatarsienne et tarsienne, avec infiltration diffuse, remontant à la face interne de la jambe le long d'un cordon lymphatique jusqu'aux ganhlions inguinaux, où l'on note une adénite volumineuse, dure, douloureuse.

15 novembre. — Injection intraveineuse, 20 centimètres cubes d'huile iodée à 20 o/o.

16 novembre. — Injection intraveineuse, 20 centimètres cubes d'huile iodée à 20 o/o.

17 novembre. — Injection intraveineuse, 40 centimètres cubes d'huile iodée à 20 o/o.

18 novembre. — Injection intraveineuses, 25 centimètres cubes d'huile iodée à 20 o/o.

La dernière injection doit être arrêtée à 25 centimètres cubes, l'animal manifestant des signes de malaises caractérisés par l'accélération de la respiration et du pouls, signes qui disparurent très vite et ne laissèrent pas de troubles consécutifs.

22 novembre. — Après l'apparition de quelques gommesc nouvelles, la suppuration a diminué. On observe un peu de larmoyement.

28 novembre. — A l'exception de quatre ulcérations suintant légèrement, toutes les autres sont sèches, la douleur déterminée avant le traitement par le moindre attouchement a disparu, et l'on peut palper le membre sans provoquer de réactions.

Restent le cordon et l'adénite.

2 décembre. — Injections intraveineuses d'huile iodée à 20 o/o, 40 centimètres cubes.

6 décembre. — Restent trois gommes ulcérées légèrement suintantes.

9 décembre. — Injection de 40 centimètres cubes, pas de nouvelles gommes.

2 janvier. — Injection de 20 centimètres cubes.

15 janvier. — Après deux mois de traitement tout est cicatrisé.

L'animal a reçu 7 injections, au total 145 centimètres cubes d'huile iodée à 20 o/o.

OBSERVATION V. — Cheval, matricule 6815. — Volumineux engorgement éléphantiasique du membre postérieur droit, commençant au-dessous du jarret et remontant jusqu'à la cuisse.

Six cordons lymphatiques, avec sur leur trajet de très nombreuses gommes ulcérées suppurantes, partent de la région métatarsienne, remontent jusqu'à l'aine qui est le siège d'une volumineuse adénite de la grosseur du poing. A la pointe du calcanéum les lésions sont confluentes en une surface ulcéreuse, granuleuse et suppurante.

14 novembre. — Huile iodée à 20 o/o, 10 centimètres cubes.

15 novembre. — Huile iodée à 20 o/o, 20 centimètres cubes.

15 au 29 novembre. — L'animal prend chaque jour dans ses aliments 20 grammes d'IK.

29 novembre. — Huile iodée 20 o/o, 20 centimètres cubes.

5 décembre. — L'engorgement du membre est considérablement réduit, les ulcérations ont cessé de suppurer et ont une tendance très nette à se cicatriser.

2 janvier. — Le membre a repris son volume normal, il ne reste plus que quelques gommages ulcérées à peine suintantes et çà et là quelques fractions de cordons indurés mais non douloureux. Le ganglion inguinal a diminué de volume et est indolore.

L'animal reçoit une dernière injection d'huile iodée à 20 o/o, 60 centimètres cubes.

15 janvier. — Toutes les ulcérations sont sèches et en excellente voie de cicatrisation.

Le traitement a duré deux mois à ce jour, il a comporté l'emploi simultané de l'iodure de potassium et de l'huile iodée à 20 o/o, 4 injections, 130 centimètres cubes.

§ 2. — Expérimentation sur le chien

Après ces expériences faites sur le cheval, nous avons entrepris sur le chien une série de recherches à l'hôpital Tenon, au Laboratoire du service de M. le professeur agrégé Rathery, qui a bien voulu s'intéresser à nos travaux et y apporter un concours dont nous ne saurions assez lui témoigner notre gratitude. Plus tard après que les résultats acquis au cours de ces recherches eurent montré la possibilité

d'utiliser chez l'homme une thérapeutique qui avait fait ses preuves chez l'animal, c'est encore dans le service de M. le professeur Rathery que nous avons pu appliquer les essais de traitement et recueillir les observations qui les concernent. Nous n'oublions pas l'aimable et cordial concours que nous avons trouvé auprès des internes du service, MM. Bonnard et Bordet et de notre excellent ami Pierre Bosviel ; qu'ils trouvent tous ici l'expression de notre reconnaissance

Avant d'entrer dans le détail des expériences nous indiquerons le plan que nous nous sommes fixé et qui en a réglé la marche : Pour ne pas revenir à propos de chacune d'elles sur des détails communs de techniques, nous donnerons encore quelques explications à ce sujet.

MARCHE DES EXPÉRIENCES

Sur un premier sujet nous nous sommes proposé de déterminer les accidents primitifs dus à l'injection intraveineuse d'huile iodée, en introduisant dans la circulation des doses considérables ; nous pouvons dire de suite que nous n'y sommes pas parvenu.

Sur le même sujet nous cherchons à déterminer la dose toxique de l'iode administré par cette méthode, en une seule injection et en série.

Nous étudions concurremment l'influence du traitement sur le poids de l'animal, l'élimination de l'iode par l'urine.

L'animal étant sacrifié il nous restait à étudier les altérations qu'ont pu déterminer dans les divers organes les injections répétées.

Enfin sur les organes et tissus recueillis à l'autopsie nous avons recherché la présence de l'iode.

Sur un deuxième sujet nous nous sommes attaché à chercher les éléments permettant de fixer les modalités de l'élimination suivant l'administration, dose unique, injections répétées ; sur le même sujet, nous vérifions les résultats obtenus sur le premier concernant la courbe des poids.

Un troisième animal a été préparé en vue de réaliser le maximum de lésions du fait de l'introduction dans le sang directement de l'huile iodée. Notre but était surtout de chercher à obtenir les lésions de broncho-pneumonie nécrotique en foyers, attribués par Le Moignic et Sézary à l'injection des huiles médicamenteuses. Nous avons à ce sujet formulé plus haut les réserves que nous faisons sur le terme de « *solutions* » que ces auteurs attribuent à ces huiles médicamenteuses et qui semblent en fait en exclure les huiles iodées.

Sur cet animal nous avons encore étudié la décomposition de l'huile iodée introduite dans le sang, par l'analyse du plasma sanguin.

Nous avons complété cette expérience par l'étude de la décomposition *in vitro* de l'huile iodée dans le milieu sanguin, à l'étuve à 37 degrés.

Sur un dernier sujet, nous avons cherché enfin à déterminer les lésions transitoires que pourrait pro-

voquer au niveau du poumon l'injection de l'huile iodée dans les veines. Nous nous sommes tenu dans cette expérience au-dessus des doses thérapeutiques. L'animal a été sacrifié peu de temps après la dernière administration.

TECHNIQUE SUIVIE

Nous avons effectué nos recherches en utilisant le lipiodol (huile iodée à 40 o/o).

L'élimination par l'urine a été étudiée en recherchant l'iode par le procédé suivant :

Après avoir vérifié la réaction de l'urine au tournesol et si l'urine est alcaline après l'avoir neutralisée ou légèrement acidifiée, dans un tube à essai on introduit 1 à 2 centimètres cubes de sulfure de carbone, 10 centimètres cubes de l'urine à analyser, 2 à 3 centimètres cubes d'une solution de nitrite de soude à 10 o/o et quelques gouttes d'acide chlorhydrique.

L'iode qui se trouve dans l'urine sous forme d'iodures alcalins est déplacé, se dégage et en agitant le tube on détermine sa dissolution dans le sulfure de carbone qu'il colore en rose violacé plus ou moins intense, suivant la quantité d'iode dissoute.

La puissance de coloration de l'iode dissout dans le sulfure de carbone fait de cette méthode un procédé très sensible.

Il est facile d'établir une échelle colorimétrique à l'aide d'une solution titrée d'iodure de potassium dont on libère l'iode. La dissolution dans 1 centimètre

cube de sulfure de carbone de 0 gr. 001 d'iode donne une coloration rouge marquée ; de 0 gr. 0001, rose nette ; de 0 gr. 00001, pâle encore appréciable.

Pour plus de précisions nous avons effectué les dosages au moyen de la technique suivante : après s'être assuré de la réaction neutre ou acide de l'urine, 30 centimètres cubes d'urine filtrée sont introduits dans une boule à décantation contenant 10 centimètres cubes de sulfure de carbone pur. On ajoute 5 centimètres cubes d'une solution fraîche de nitrite de soude à 10 0/0 et quelques gouttes d'acide chlorhydrique pur ; on agite à plusieurs reprises et l'on voit l'iode contenu dans l'urine teinter le CS_2 en s'y dissolvant.

Le sulfure de carbone est décanté dans un flacon bouché à l'émeri et remplacé par une nouvelle quantité, qui, après agitation se teinte à son tour et est décanté. On recommence l'opération tant que le CS_2 , se colore en rose. Il est également utile d'ajouter quelques gouttes d'acide chlorhydrique dans l'urine du décanteur pour libérer les dernières traces d'iode. Quant tout l'iode a été ainsi libéré et dissout, le sulfure de carbone décanté rassemblé est lavé sur un filtre préalablement mouillé à l'eau distillée, tant que l'eau de lavage présente une réaction acide.

Le lavage terminé, on crève le filtre sur un flacon bouchant à l'émeri contenant environ 30 centimètres cubes d'une solution de bicarbonate de soude à 5 pour 1 000.

C'est dans ce flacon que s'effectue le dosage de

l'iode, au moyen d'une solution titrée d'hyposulfite de soude fraîchement préparée, et ajoutée par degrés jusqu'à décoloration complète du sulfure de carbone ; il convient d'agiter énergiquement après chaque addition d'hyposulfite.

Les essais effectués avec une solution titrée d'iodure de potassium nous ont montré que l'iode était exactement dosé par cette technique.

Recherche et dosage de l'iode dans le Plasma

Le sang recueilli dans un tube à centrifuger contenant une petite quantité d'oxalate de potassium en solution est centrifugé le plus rapidement possible, le plasma était décanté, 20 centimètres cubes de plasma sont mélangés à un volume égal d'acide trichloracétique à 20 o/o ; le tout est versé sur un filtre et c'est sur le liquide clair de filtration qu'était opérée la recherche et le dosage de l'iode par le procédé indiqué ci-dessus pour l'urine. Ce procédé indiqué par Chabanier permet de doser les iodures en circulation dans le plasma sanguin.

EXPÉRIENCE IV. — Chien pesant 6 kilogs.

5 juillet. — Injection de 2 cmc. 5 d'huile iodée en cinq minutes, aucun phénomène notable consécutif, pouls 120, respiration 45. L'urine prélevée par sondage de demi-heure en demi-heure montre la présence de l'iode au bout d'une heure et demie.

6 juillet. — L'urine des vingt-quatre heures contient des

traces d'iode, pouls 120, l'animal est gai. Appétit conservé, respiration 45.

7 juillet. — L'urine contient des quantités d'iode nettement appréciable, habitus normal.

8 juillet. — Injection de 3 *centimètres cubes* d'huile iodée en huit minutes, après l'injection pouls 120, respiration 48. L'urine renferme de l'iode (Poids 5 k. 800).

9 juillet. — L'élimination d'iode continue.

10 juillet. — Injection de 2 *cmc.* 5 d'huile iodée.

11 juillet. — L'élimination d'iode continue.

12 juillet. — L'urine renferme des iodures, injection de 3 *centimètres cubes* d'huile iodée.

13 et 14 juillet. — L'urine renferme une notable quantité d'iode.

Depuis le début de l'expérience l'animal n'a présenté aucun trouble des grandes fonctions, il a conservé sa gaieté et son appétit, le poids a seulement diminué (5 k. 400).

Il a reçu à cette date en dix jours 11 *centimètres cubes* d'huile iodée à 40 o/o, soit 1 gr. 83 par kilogramme d'animal, c'est-à-dire 5 gr. 94 d'iode.

15 juillet. — L'animal se présente abattu, le poil sec, amaigri, l'appétit est nul, les selles diarrhéiques, le pouls est à 140, la respiration à 56, les conjonctives sont enflammées avec une sécrétion mucopurulente, les naseaux laissent également suinter un jetage mucopurulent.

Les urines ne renferment pas d'albumine mais de l'iode et des phosphates.

Les jours suivants les symptômes d'intoxication iodique persistent, le poids est descendu à 4 k. 800.

17 juillet. — L'élimination urinaire de l'iode continue.

21 juillet. — La conjonctivite a presque disparu, les autres symptômes d'iodisme s'atténuent légèrement.

29 juillet. — Tous les signes d'intoxication ont disparu, l'état général s'est amélioré, le poids est remonté (5 k. 900) l'urine contient de l'iode.

11 août. — L'état général est bon, poids (5 k. 900) l'urine renferme encore des traces d'iode, pas d'albumine.

Conclusions. — Ce chien pesant 6 kilogrammes a supporté 0 cmc. 40 à 0 cmc. 50 par kilogramme d'huile iodée à 40 o/o en injections intraveineuses répétées quatre fois en huit jours sans présenter d'accidents immédiats, ni tardifs imputables au mode d'administration.

11 centimètres cubes d'huile iodée à 40 o/o : 1 cmc. 83 par kilogramme soit 5 gr. 94 d'iode combiné : 1 gramme par kilogramme sensiblement, administrés en huit jours ont déterminé des accidents d'iodisme qui sont apparus trois jours après la dernière injection.

EXPÉRIENCE V. (Sur le même animal) (Poids 5 k. 900).

11 août. — *Injection de 3 centimètres cubes d'huile iodée* (pouls 120, respiration 48).

12 août. — *Injection de 3 centimètres cubes d'huile iodée* pouls 120, respiration 44. Aucun trouble immédiat, ni consécutif du côté de la respiration ou de la circulation.

13 août — L'animal présente de la diarrhée et des vomissements, l'urine renferme une notable quantité d'iodure.

16 août. — La diarrhée et les vomissements ont cessé.

19 août. — L'état général est redevenu bon (Poids 5 k. 600).

8 septembre. — L'urine renferme encore des traces d'iode. Poids 6 k. 500.

Conclusions. — Deux injections consécutives de 3 centi-

mètres cubes, en deux jours, au total 1 centimètre cube par kilogramme (0 gr. 54 d'iode) ont déterminé des phénomènes d'intolérance iodique, alors que le même animal avait supporté 8 centimètres cubes en six jours précédemment.

Nous noterons l'apparition précoce (vingt-quatre heures) des signes toxiques alors que l'animal avait subi déjà une série de piqûres antérieures à celles qui les ont déterminés.

Nous noterons aussi l'influence du traitement sur le poids qui s'est abaissé à la suite des injections puis s'est relevé pendant la période de repos.

Nous retiendrons enfin la longue durée de l'élimination urinaire, qui dépasse vingt-neuf jours.

EXPÉRIENCE VI. (Sur le même animal) (Poids 6 k. 500).

8 septembre. — Injection de 2 centim. cubes d'huile iodée.

9 septembre. — Injection de 2 centim. cubes d'huile iodée.

10 septembre et jours suivants. — Aucun signe d'iodisme, bon état général.

13 septembre. — Poids 6 kgr. 500.

18 septembre. — Poids 7 kilogrammes, l'élimination iodique se poursuit.

Conclusions. — La dose de 2 centim. cubes 0 cmc. 66 par kilogramme (0 gr. 35 d'iode) répétée à vingt-quatre heures d'intervalle ne donne pas lieu à des signes d'intoxication.

EXPÉRIENCE VII. (Sur le même animal) (Poids 7 kgr.).

19 septembre. — *Injection d'huile iodée 5 centimètres cubes.*

20 septembre. — Une prise de sang est effectuée dans la veine saphène externe, l'iode à l'état d'iodure y est recherché et dosé selon la technique exposée précédemment; à l'échelle

colorimétrique, nous avons retrouvé 0 mgr. 01 dans 5 gr. de sang, en évaluant au $\frac{1}{13}$ du poids du corps le poids total de sang on aurait approximativement pour 538 grammes, 0 gr. 001 d'iode en circulation.

23 septembre. — Injection d'huile iodée : 2 cmc. 5.

13 octobre. — L'animal est sacrifié.

L'autopsie montre l'existence d'un pannicule adipeux relativement développé.

Les organes sont sains et ne donnent lieu à la constatation d'aucune lésion apparente.

Le poumon présente quelques cicatrices grisâtres étoilées à la surface du parenchyme, il crépite partout à la pression, et ne présente sur les coupes aucune trace d'induration.

Des coupes pratiquées dans le tissu pulmonaire ont montré qu'en certains points il existait des lésions histologiques caractérisées par un épaissement des parois alvéolaires avec infiltration par des hématies, et une légère exsudation. Ces lésions sont attribuables à l'iodisme constaté à plusieurs reprises sur le sujet, au cours des expériences.

Des fragments d'organes et de tissus ont été soumis à la calcination en présence de potasse caustique, au voisinage du rouge sombre, et dans le résidu repris par l'eau nous avons recherché la présence de l'iode. Nous l'avons retrouvé dans le corps thyroïde, les ganglions, la rate, le foie, la graisse sous-cutanée et péritonéale.

Conclusions. — L'iode introduit dans le sang à l'état de combinaison huileuse n'est pas libéré brutalement puisqu'il n'y en avait environ que 1 milligramme en circulation dans le sang, à l'état d'iodure vingt-quatre heures après une injection de 5 centimètres cubes d'huile iodée.

Le chien a reçu au total 28 cmc. 5 d'huile iodée à 40 o/o, 4 cmc. 75 par kilogramme en dix injections.

Malgré les doses considérables injectées et leur répétition, l'autopsie ne montre que des lésions pulmonaires minimes ne dépassant pas le stade congestif, aucun foyer de broncho-pneumonie.

L'iode s'accumule dans la plupart des tissus et organes et notamment dans le tissu adipeux.

EXPÉRIENCE VIII (résumée). — Chien pesant 7 kgr. 800 (fox terrier très vigoureux).

18 juillet. — Il reçoit 6 centimètres cubes d'huile iodée à 40 o/o (lipiodol) soit 0 cmc. 78 par kilogramme, l'injection est faite en dix-huit minutes.

Aucune modification n'est notée dans l'état du sujet après l'injection, le poulx reste calme, à 116, la respiration normale.

19 juillet. — Aucun trouble apparent, aucun signe d'intolérance iodique. On retrouve l'iode dans l'urine.

Les jours suivants l'état général reste bon, pas de signes d'intoxication, l'élimination de l'iode continue.

22 juillet. — Poids 7 kgr. 400, l'urine contient de l'iode en quantité notable.

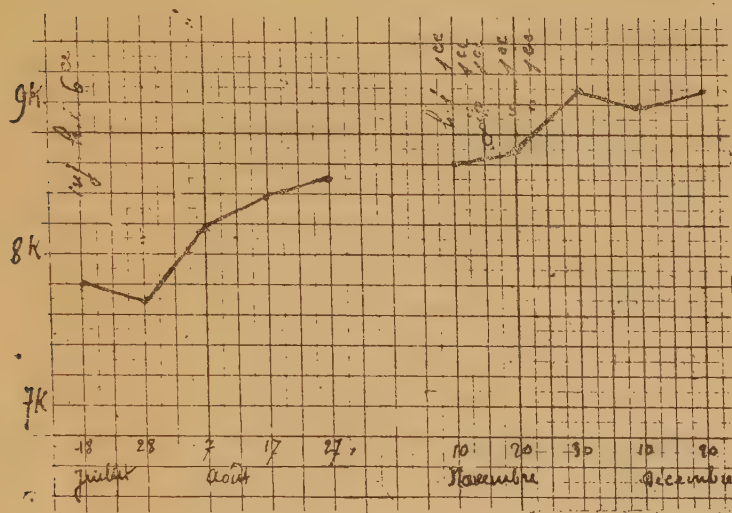
28 juillet. — Poids 7 kgr. 700, l'urine contient de l'iode en quantité notable.

7 août. — Poids 8 kgr. 200, l'urine contient de l'iode en quantité notable.

L'élimination se poursuit d'une façon continue jusqu'au 18 août (32^e jour) puis elle devient intermittente à l'état de traces, l'iode a été trouvé pour la dernière fois dans l'urine, le 18 septembre, le soixante-deuxième jour après l'administration.

17 octobre. — Poids 8 kgr. 400. Injection de 2 centimètres cubes d'huile iodée.

10 novembre. — Poids 8 kgr. 800. Injection de 1 centimètre cube d'huile iodée.



13 novembre. — Injection de 1 cmc. cube d'huile iodée.

17 novembre — de 1 cmc. —

20 novembre — de 1 cmc. —

24 novembre — de 1 cmc. —

L'animal n'a présenté à cette date et ne présentera par la suite aucun trouble ni signe d'intolérance.

1^{er} décembre. — Poids 9 kgr. 100.

L'iode est retrouvé dans l'urine jusqu'au 8 janvier (45^e jour).

Conclusions. — Après l'injection en une seule fois de 6 centimètres cubes d'huile iodée, l'élimination de l'iode s'est poursuivie pendant soixante-deux jours.

Après des injections répétées de 1 et 2 centimètres cubes,

au nombre de 6 en trente-huit jours, au total 7 centimètres cubes d'huile iodée, l'iode a cessé d'être retrouvé dans l'urine quarante-cinq jours après la dernière injection.

EXPÉRIENCE IX. — *Chiienne 6 kgr. 600*, reçoit le 23 octobre 5 centimètres cubes d'huile iodée en deux injections à dix minutes (0 gr. 80 par kilogs).

25 octobre. — L'animal présente des signes d'intoxication (Diarrhée, vomissements) qui durent deux jours et disparaissent.

28 octobre. — Injection de 2 centim. cubes d'huile iodée.

10 novembre. — Injection de 3 centim. cubes d'huile iodée.

13 novembre. — Injection de 3 centim. cubes d'huile iodée.

17 novembre. — Injection de 3 centim. cubes d'huile iodée.

24 novembre. — Injection de 3 centim. cubes d'huile iodée.

Soit au total, injection de 19 centim. cubes d'huile iodée, soit 2 cmc. 87 par kilogramme en trente-deux jours.

L'animal fut sacrifié le 2 décembre, par émission sanguine, les organes ne présentent à l'examen aucune lésion apparente, le foie et les reins sont de coloration normale ; le poumon présente seul un piqueté rougeâtre disséminé sur certains lobes sans induration, pas d'infarctus.

A la coupe, le piqueté se prolonge, formant des placards de teinte rosée tranchant sur le tissu sous-jacent plus pâle.

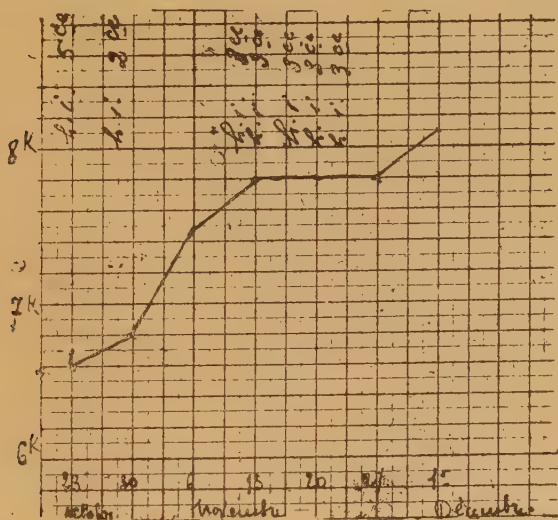
Des fragments d'organes prélevés immédiatement furent fixés dans le liquide de Bouin, d'autres soumis à l'imprégnation par l'acide osmique.

Après inclusion, les coupes montées furent colorées à l'hématéine, éosine.

Le poumon seul présente des lésions. Les lésions rele-

vées sont comparables à celles décrites plus haut dans l'expérience VII, elles s'arrêtent toutes au stade congestif.

Les coupes traitées par l'acide osmique montrent dans les capillaires des masses noires en obturant la lumière, et des lésions d'infiltration et de congestion au voisinage des capillaires obstrués.



Il s'agit d'embolies graisseuses et ici encore il convient de remarquer la faible importance des lésions observées malgré la rigueur de l'épreuve à laquelle fut soumis l'animal.

EXPÉRIENCE X (sur le même animal). — Au cours de l'expérience ci-dessus nous avons cherché à établir la marche de la mise en liberté de l'iode dans le sang, par dosage de l'iode circulant dans le plasma, suivant la méthode déjà indiquée.

24 novembre. — L'animal ayant reçu à cette date 5 injections, une prise de sang est effectuée avant la sixième injection.

tion, la recherche de l'iode effectuée avec 18 centimètres cubes de sang montre 0 mgr. 05 d'iode à l'échelle colorimétrique.

25 novembre (24^e heures après l'injection). — La même recherche montre 0 mgr. 05, même quantité d'iode.

26 novembre (48^e heure). — La quantité d'iode a augmenté, 0 mgr. 25.

27 novembre. — Troisième jour, 0 mgr. 675.

28 novembre. — Quatrième jour, 0 mgr. 05.

29 novembre. — Cinquième jour, 0 mgr. 05.

1^{er} décembre. — Septième jour, 0 mgr. 05.

Conclusion. — La mise en liberté de l'iode après une injection d'huile iodée dans le sang semble donc ne pas s'accuser d'emblée mais passer par un maximum, ici quarante-huit heures après l'injection, et décroître ensuite.

EXPÉRIENCE X. — Chienne 5 kilos (âgée).

Le 21 mai. — Injection de 1/2 centimètre cube d'huile iodée.

Le 28 mai. — Injection de 1/2 centimètre cube d'huile iodée.

Aucune modification à noter dans l'Etat du sujet.

Le 30 mai. — L'animal est sacrifié par émission sanguine, l'autopsie est pratiquée immédiatement.

A l'examen macroscopique, les poumons présentent seulement les lésions d'emphysème et le léger piqueté congestif que l'on rencontre fréquemment chez les chiens âgés. Les autres organes : foie, cœur, reins, rate sont indemnes de toute lésion apparente.

Nous ne pouvons parler ici de l'Etude histologique qui pour des raisons indépendantes de notre volonté n'a pu être encore effectuée. Nous en ferons connaître ultérieurement le résultat.

CHAPITRE II

Des expériences et observations que nous venons d'exposer nous avons à tirer des conclusions générales, elles feront la base de l'étude qui nous reste à faire sur le résultat de l'introduction de l'huile iodée dans l'organisme, par voie intraveineuse et les données permettant de régler son emploi en thérapeutique.

§ I. — Absorption

L'absorption de l'huile iodée est réalisée du fait même que la substance est introduite directement dans la circulation. Mais ce qui importe bien davantage est de connaître comment la substance se comporte dans l'organisme et si elle se borne à le traverser comme c'est le cas pour les iodures, dont une partie seulement est décomposée.

Après l'introduction de l'huile iodée dans le sang on constate l'apparition de gouttelettes dans le sérum. L'injection poussée lentement, l'huile se

trouve facilement divisée par le mouvement même de la circulation.

Le plasma sanguin renferme 8,5 o/o de substances albuminoïdes et 0,5 o/o de cholestérine, sucre, graisses, lécithines, urée, substances extractives, *savons*, grâce auxquels les gouttelettes huileuses peuvent être émulsionnées.

Lorsqu'on met de l'huile iodée en contact avec du sang *in vitro* à l'étuve à 37 degrés et que l'on y recherche l'iodure au bout de quelques instants, il est impossible de l'y déceler. Ce n'est qu'au bout d'une heure environ que l'iode est libéré de sa combinaison grasse.

La décomposition ne se fait qu'à la longue et progressivement.

Lorsqu'on injecte à un chien 2 centimètres cubes d'huile iodée dans le sang et qu'on fait des prises de sang de quart d'heure en quart d'heure, à la troisième prise de sang, c'est-à-dire au bout de quarante-cinq minutes l'iodure est retrouvée à l'état de traces (Expériences IV. XVI, VIII) et dans les observations ci-dessus relatées, nous avons vu qu'après l'introduction de l'huile iodée dans la circulation, l'iode était retrouvé au bout d'un certain temps dans l'urine à l'état d'iodure. C'est une autre preuve que l'huile iodée se décompose dans le sang et libère de l'iode.

De même que pour ce qui se passe *in vitro*, cette décomposition ne se produit que lentement puisque comme nous l'avons vu dans l'expérience X, la quan-

tité d'iodure trouvée dans le plasma sanguin varie avec la quantité d'iodure éliminée par les urines.

L'existence d'une constante iodo-sécrétoire suffisait d'ailleurs à faire prévoir le rapport de la sécrétion rénale avec la teneur du plasma en iode.

La longue durée de l'élimination urinaire sur laquelle nous reviendrons plus loin, qui traduit la lenteur de libération de l'iode, montre que l'huile iodée absorbée n'est décomposée que progressivement et fait bien partie intégrante du milieu organique où elle a été introduite par la voie circulatoire.

En réalité une partie seulement des huiles iodées serait décomposée d'emblée dans l'organisme, l'autre se fixerait en nature sans se décomposer dans les tissus où elle s'emmagasinerait. Ce n'est qu'ultérieurement qu'elle serait dédoublée à son tour très lentement, ce qui rend compte de la lenteur de l'élimination.

L'iode ainsi mis en liberté a une affinité marquée pour les albuminoïdes (Boehm et Berg). Dans une solution colorée en bleu par l'amidon, si l'on ajoute de l'albumine, il se forme un composé albumino-iodé et la solution se décolore. L'iode fait d'ailleurs normalement partie des constituants du sang où il se trouve combiné aux substances protéiques de la partie liquide.

Ce n'est d'après Pouchet qu'à l'état d'albuminoïdes qu'on peut concevoir la circulation de l'iode dans l'organisme.

Or ces combinaisons où l'iode est fixée par addi-

tion ou par substitution à la molécule albuminoïde sont très peu stables et se décomposent facilement sous l'influence des actions diastasiques.

D'après Léon Lortat-Jacob qui a étudié le rôle des leucocytes dans l'absorption et l'assimilation de l'iode, on peut déceler par le sublimé l'iode absorbé dans l'intérieur de leucocyte, où il donne un précipité brun nettement visible pendant un certain temps après son absorption. Plus tard au contraire, l'iode ne peut plus y être décelé par les réactifs chimiques, c'est qu'il a été non seulement absorbé et solubilisé, mais assimilé à la molécule organique dans l'intérieur même du protoplasma leucocytaire.

Les leucocytes seraient ainsi les agents vecteurs de l'iode qu'ils transporteraient dans les tissus où sa présence est utile.

Dans l'organisme sain, c'est dans les organes riches en phosphore et en composés nucléiniques auxquels il se combine, que l'iode se localise. Armand Gautier l'a trouvé à l'état de combinaison semblable d'iodo-nucléine dans certaines laminaires.

§ 2. — Fixation

L'iode se fixe donc dans les tissus. Lortat-Jacob et Henri Labbé l'ont retrouvé dans les proportions suivantes :

Pour 19 grammes de substance :

Chez	le	—	la rate	0,00015
	cobaye	—	le foie	0,000096
		—	le rein	0,00048

Chez un chien soumis au traitement sous-cutané par l'huile de vaseline iodée à 1/70 dont il reçut 42 centimètres cubes en cinq mois, les mêmes auteurs ont retrouvé l'iode dans les organes suivants :

sang	{	sérum.....	1,3/1000.000
	{	globules.....	2,6/1000.000
		Rate.....	8/1000.000
		Ganglions.....	55/1000.000
		Reins, surrénales...	8/1000.000
		Foie.....	8/1000.000
		Testicule.....	65/1000.000
		C. thyroïde.....	830/1000.000

L'iode étant administré sous forme d'iodure se localise principalement dans le tissu rénal, qui contient cinq à six fois plus d'iodure que le sang et les muscles, ceux-ci trois fois plus que le cerveau et l'urine dix fois plus que le sang (A. Gautier), on n'en retrouve que des traces dans le tissu grasseux.

Avec l'huile iodée, au contraire, la graisse, et surtout la graisse péritonéale, est une localisation importante. Cette propriété de l'iode de se fixer dans la graisse (*lipotropisme*) a été obtenue encore par R. Von den Velden en administrant l'iode sous forme de mono-iodo-isovalérylurie.

Dans l'expérience n° VII nous avons établi qu'après l'administration de l'huile iodée par voie intraveineuse, l'iode se fixait à l'état de combinaison organique dans les tissus et organes suivants : graisse péritonéale, graisse sous-cutanée, ganglions, rate, rein, foie, muscle, testicule et surtout dans le corps thyroïde.

CHAPITRE III

§ 1. — Toxicité

Dans les accidents consécutifs à l'emploi de la médication iodée en général il faut envisager :

1° Les accidents qui résultent de la présence dans l'organisme d'une *quantité excessive d'iode* mis en liberté par suite de l'accumulation des iodiques administrés, accidents se manifestant surtout par une action *lymphagique* et s'observant indifféremment sur tous les individus.

Les composés iodiques les plus facilement décomposables sont aussi ceux qui déterminent le plus facilement ces accidents, les iodates par exemple, encore ces sels possèdent-ils en outre une action toxique propre.

Les expériences paraissent prouver avec une entière évidence que les inflammations locales sont dues à l'existence d'iode libre. Ehrlich admettait pour l'expliquer la décomposition des iodures par les nitrites en présence des acides faibles (acide carbonique).

Pour expliquer les accidents se traduisant par une

action lymphagogue, il faut admettre l'action directe exercée par l'iode sur la paroi vasculaire, et provoquant la transsudation.

On peut donc dire avec Pouchet qu'un sujet est d'autant plus particulièrement susceptible de présenter des accidents d'iodisme que la mise en liberté de l'iode s'effectuera plus facilement en plus grande quantité dans son organisme.

L'emploi en thérapeutique des *huiles iodées* où l'iode se trouve à l'état de combinaison stable, semble *a priori* devoir mettre à l'abri de ces causes d'intoxication.

Nos expériences ont montré qu'injectée par voie intraveineuse, l'huile iodée n'était décomposée que *lentement*, et l'iode mis en liberté en petites quantités trouve toujours des substances albuminoïdes avec lesquelles il puisse entrer en combinaison, ce qui, comme nous l'avons vu, empêche son action irritante de s'exercer sur les parois vasculaires;

2° A côté de ces accidents il faut mentionner ceux qui résultent d'une prédisposition, « *iodisme constitutionnel* » de Rilliet, que rien ne permet de prévoir et dont la cause à l'heure actuelle reste insoupçonnée.

Pour Hertzberger ces accidents, caractérisés surtout par des troubles nerveux avec retentissement sur les grandes fonctions, en particulier sur la nutrition, auraient pour origine la libération d'iode par décomposition d'iodalduminoïdes formés de la façon suivante : Pour cet auteur, les substances inutiles

ou nuisibles, élaborées dans le protoplasma cellulaire sous l'influence des échanges, ne pourraient en sortir que si la sécrétion thyroïdienne vient en déterminer l'issue, par la formation de composés nouveaux, d'iodalbuminoïdes, et c'est la production exagérée de ces corps, susceptibles de régénérer de l'iode qui occasionnerait les accidents de l'iodisme constitutionnel de Rilliet.

En pareil cas l'intensité des effets toxiques ne répond pas à l'importance des doses administrées.

Seules certaines conditions de *moindre résistance* les affections digestives, cardiaques, rénales, nerveuses constituent un avertissement qui commande la plus grande prudence dans l'emploi des iodiques.

C'est presque toujours au début, parfois cependant après un temps plus ou moins long de traitement que les accident apparaissent. Et si on connaît une quarantaine de cas d'iodisme suivis de mort, ce sont surtout les troubles légers qu'on a à observer et qui font cesser le traitement : acné, coryza, céphalée, troubles digestifs.

De tout ce que nous venons de voir sur les circonstances qui conditionnent la production des accidents d'iodisme, il résulte que mises à part les lésions organiques qui proscrivent l'emploi de la médication, c'est la rapidité de décomposition du composé iodique qui importe. Et c'est pourquoi les huiles iodées permettent d'introduire dans l'organisme des quantités d'iode qui ne seraient pas tolérées sous forme d'iodures.

D'après Bellencontre on peut faire pendant quinze jours consécutifs des injections *sous-cutanées* de 10 centimètres cubes de lipiodol, soit 5 gr. 40 d'iode (équivalant à plus de 7 grammes d'IK) par jour sans observer chez le malade de signe d'intoxication.

Après *l'ingestion* on a pu observer des symptômes toxiques du côté de la muqueuse nasale ou buccale,

D'après Pillement qui a fait des essais sur l'iodipine (25 o/o d'iode) la dose toxique est fort élevée, l'homme supporte 20 à 40 centimètres cubes et même 80 centimètres cubes en une injection *sous-cutanée* sans signes d'intolérance.

Klingmuller sur 800 à 900 injections pratiquées en deux ans n'a jamais noté d'intolérance, il n'a vu d'accident que dans 2 cas de lèpre tubéreuse, qui cause vis-à-vis de l'iode une idiosyncrasie marquée.

En injection intraveineuse, nous avons vu que chez le cheval l'huile iodée à 40 o/o était supportée à la dose de 0 cmc. 006 par kilogramme d'animal (obs. II). Chez un chien de 6 kilogrammes à la dose de 2 et 3 centimètres cubes, c'est-à-dire 0 cmc. 3 à 0 cmc. 5 par kilogramme d'animal, en une seule injection (Exp. IV).

Par contre, sur le même animal (Exp. V), deux injections de 3 centimètres cubes répétées à vingt-quatre heures d'intervalle ont été suivies d'accidents d'iodisme.

Si donc de telles doses peuvent être tolérées dans certaines conditions, il n'en est pas moins vrai qu'on se trouve là au voisinage des doses *toxiques*, c'est

ce qui résulte de l'ensemble de nos expériences à cet égard.

Une telle dose, 3 centimètres cubes, représenterait chez un homme du poids de 65 kilos, 32 cmc. 50 d'huile iodée. Nous savons que d'un espèce à l'autre, d'un individu à l'autre même, il est impossible d'établir une proportionnalité exacte entre les poids et les doses médicamenteuse, pour obtenir un même effet. Cependant il était intéressant de noter que cette dose de 32 cmc. 50 renferme 17 gr. 55 d'iode, ce qui correspond à la quantité contenue dans 22 gr. d'IK ! Encore cette comparaison ne rend-elle qu'imparfaitement compte des faits, nous allons voir pourquoi.

Dans la fixation d'une dose thérapeutique de base pour les injections intraveineuses d'huile iodée, il y a lieu de tenir compte des éléments suivants :

1° Les conditions générales de *tolérance des huiles végétales* introduites dans le sang, nous avons vu d'après le résultat des expériences chez le chien que la répétition fréquente des injections, surtout à dose élevée, déterminait des lésions pulmonaires, qui si minimales soient-elles, doivent être évitées.

La méthode ne pouvait donc être utilisée qu'autant que les quantités injectées restaient *faibles* et que les injections étaient suffisamment *espacées*. Or nous avons montré d'autre part la décomposition lente et la persistance très longue de l'iode ainsi introduit, c'est dire qu'il suffira de doses relativement

faibles et qu'il ne sera pas besoin de renouveler souvent ;

2° La *teneur en iode* de l'huile iodée, pour nos essais thérapeutiques chez l'homme, après les expériences sur le cheval et sur le chien faites avec le même produit, c'est au lipiodol que nous nous sommes adressé, huile iodée à 40 o/o en poids renfermant 0 gr. 54 d'iode par centimètre cube, produit le plus riche et le plus pur que nous connaissions.

3° Le *mode d'administration*, qui permet d'être certain qu'aucune trace du produit injecté n'est perdue et qui limite donc la dose à employer strictement à la quantité nécessaire pour l'obtention d'un effet déterminé.

4° Le *métabolisme* de l'iode introduit sous forme de lipoïde dans le sang. Nous avons vu à propos de la médication iodurée, qu'une partie importante, la plus grande partie des iodures alcalins, traversent l'organisme sans être décomposés et sont éliminés sans que l'iode en ait été libéré.

Avec les huiles iodées il n'en est pas de même et de l'expérience il ressort qu'aucune partie de l'iode administré sous cette forme par voie intra-veineuse n'est éliminée sans s'être trouvé à un moment donné à l'état libre dans le milieu organique, avoir pu y contracter des combinaisons et avoir produit son action thérapeutique.

Nous voyons donc qu'à ce point de vue il n'y a aucune comparaison de doses à établir eu égard à

leur teneur en iode entre les iodures alcalins introduits par voie digestive et l'huile iodée injectée directement dans le sang.

Dans ces conditions on peut considérer comme moyenne de base la dose de 1 centimètre cube d'huile iodée à 40 0/0 qui peut libérer 0 gr. 54 d'iode.

Avec cette dose nous avons obtenu (obs. J.), une élimination maximum d'iode urinaire de 0 gr. 016 par vingt-quatre heures qui se poursuit au voisinage de ce taux jusqu'au onzième jour après l'injection.

Les doses faibles étant de 1/2 ou 1/4 de centimètre cube, les doses fortes étant à 1 cmc. 5, 2 centimètres cubes, dose que nous n'avons pas dépassée chez l'homme.

Dans la fixation des doses il y a lieu d'observer les règles habituelles tenant compte de l'âge, du sexe, de l'état des organes, en un mot de toutes les circonstances qui fixent sur le choix des doses en général, mais, en outre il faudra tenir compte pour la répétition de ces doses de l'intérêt qu'il y a à administrer d'emblée la dose maxima indiquée, pour ne plus injecter ensuite que de petites quantités destinées à maintenir une certaine provision d'iode en circulation.

Dans les essais que nous avons effectués, la prudence commandait de tâter la susceptibilité des malades par des doses faibles au début, c'est pourquoi nous avons systématiquement commencé par des injections de 1/2 centimètre cube.

Nous avons vu par le contrôle de l'élimination

urinaire qu'avec une dose de 1 cmc. 5 d'huile iodée à 40 o/o on obtenait pendant plus de quinze jours une élimination d'iode variant de deux milligrammes à 33 milligrammes, montrant l'importance de sa circulation dans l'organisme pendant cette période.

En injectant au bout de quinze jours 1 centimètre cube on prolonge l'élimination à des doses voisines de 10 milligrammes pendant une dizaine de jours encore. En renouvelant cette dose deux ou trois fois on obtiendra donc un effet prolongé pour un traitement intensif durant quarante-cinq à cinquante-cinq jours. Passé ce délai, nos expériences et observations l'ont montré, l'iode continuera en quantité plus faible à circuler dans l'organisme et on en retrouve encore des traces dans l'urine plusieurs semaines après la cessation du traitement.

L'huile iodée apparaît donc comme un composé peu toxique dont l'administration par voie intra-veineuse à la dose de 1/2 centimètre cube à 2 cmc. 5 en espaçant les injections suivant le cas, de quatre jours pour les petites doses à quinze jours pour les doses fortes, constitue une médication iodique à action effective et prolongée permettant d'éviter les accidents toxiques.

TROISIÈME PARTIE

APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE HUMAINE

CHAPITRE PREMIER

Les expériences et observations qui précèdent montrent la possibilité d'administrer l'huile iodée par voie intra-veineuse chez les animaux.

Il restait à appliquer la méthode en thérapeutique humaine en partant des données précédemment établies.

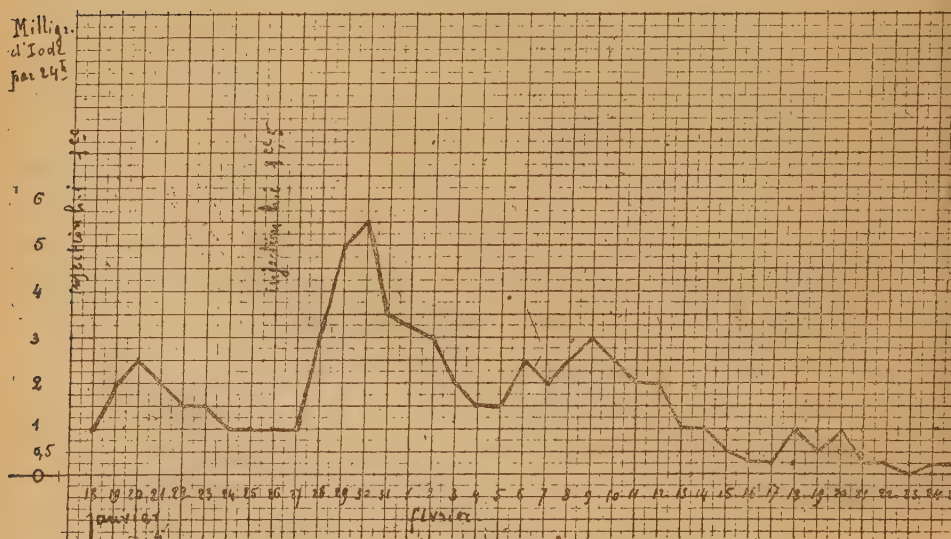
Pour les raisons que nous avons indiquées déjà c'est au lipiodol (l'huile iodée à 40 o/o) que nous nous sommes adressé, cette huile, fabriquée avec de l'huile d'œillette, exempte à chlore, riche en iode, réunissant les conditions les plus favorables pour l'application de la méthode.

Dans les observations qui vont suivre, nous avons appliqué pour la recherche et le dosage de l'iode les mêmes techniques que celles exposées à propos des expériences chez le chien.

OBSERVATION VI. — F... Joseph, quarante-neuf ans, démenteur.

Antécédents. — A contracté la syphilis en 1910 et a subi à cette époque un traitement par l'arsénobenzol dont il a reçu quatre piqûres et quelques piqûres d'huile grise.

Le malade n'accuse depuis aucun accident il n'a subi aucun autre traitement.



En août 1919 il souffre d'une douleur dans la région précordiale, puis il subit une crise douloureuse avec irradiations dans le bras gauche s'accompagnant d'une céphalée intense; son état nécessite un séjour de trois semaines à l'hôpital.

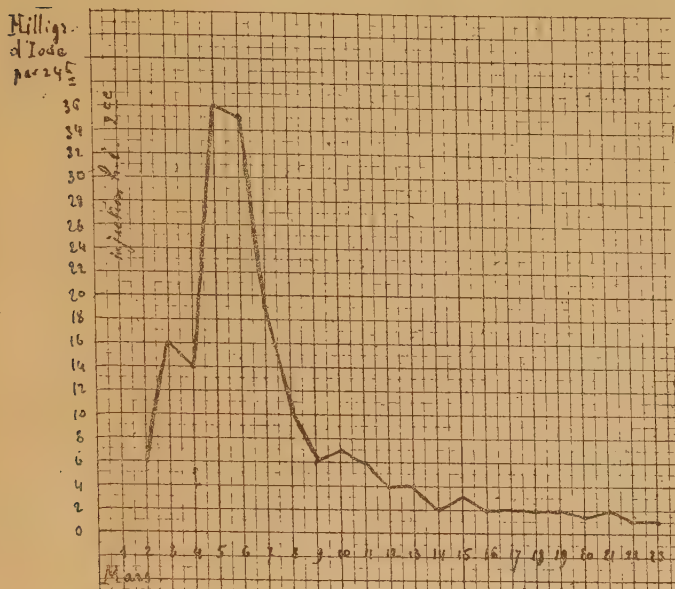
Fin octobre 1919, après un bain, le malade ressent des picotements dans les orteils qui deviennent en même temps violacés, quinze jours après ils sont noirs, secs, racornis.

18 novembre. — Entrée à l'hôpital.

Il subit un traitement arsenical (4 piqûres de néo-salvarsan de 0 gr. 30) et une série de vingt piqûres de benzoate de mercure.

Au début de janvier l'examen du malade montre :

La mortification sèche des 2 phalanges des gros orteils.



— des 2^e et 3^e phalanges du 2^e orteil.
 — de la 3^e — du 3^e —
 — de la 3^e — du 4^e —

Toutes ces lésions étant rigoureusement symétriques aux deux pieds, le cinquième orteil étant seul indemne.

Au pied droit on remarque un léger suintement suppuratif du sillon d'élimination, à gauche, les lésions ont l'aspect parcheminé sans suintement

Tension artérielle radiale : Max. 16 1/2. Min. 9 1/2, oscill. 2°5.

Tension artérielle tibiale : Max. 18. Min. 9, oscill. 6°.

L'examen des organes et appareils ne révèle rien de notable.

Les poumons sont sains.

Il s'agit d'une gangrène symétrique des extrémités attribuable à une artérite spécifique.

7 janvier. — Température $37^{\circ}1$, pouls 84, tension artérielle radiale 17-11 $1/2$ (app. Pachon). Nous pratiquons une injection intraveineuse de $1/2$ centimètre cube d'huile iodée à 17 heures. Dans les urines fractionnées recueillies d'heure en heure, l'iode est retrouvé à 19 heures, deux heures après.

Après l'injection, le pouls reste à 84, le malade n'accuse aucune réaction thermique, aucun trouble immédiat ni consécutif.

Les jours suivants l'urine renferme des traces d'iode.

11 janvier à 11 heures. — Température $37^{\circ}3$, pouls 80, tension artérielle 16 $1/2$ -8 ; nous injectons $3/4$ de centimètre cube d'huile iodée, le pouls n'accuse aucune accélération, température vespérale $37^{\circ}4$. Le malade n'a présenté aucun malaise, aucun signe objectif. L'élimination de l'iode continue à s'effectuer à l'état de traces dans l'urine.

17 janvier. — Température $37^{\circ}1$, pouls 86, à 11 heures *injection d'huile iodée : 1 centimètre cube*, à 16 heures, pouls 86, température $37^{\circ}3$.

18 janvier. — L'iode des 24 h. dans l'urine atteint 1 mgr.

19	—	—	2	—
20	—	—	2	mgr. 5
21	—	—	2	—
22	—	—	1	mgr. 5
23	—	—	1	—
24	—	—	1	—
25	—	—	1	—
26	—	—	1	—

Injection d'huile iodée : 1 cmc. 5

27 janvier. — Iode urinaire des 24 heures 1 mgr.

28 — — — 3 mgr. 5

Elimination de la troisième phalange du troisième orteil droit, la plaie est rosée, bourgeonnante, sans trace de nécrose.

29 janvier. — Iode urinaire des 24 heures 5 mgr.

30 — — — 5 mgr. 5

31 janvier. — Iode urinaire des 24 heures 3 mgr. 5

L'élimination se poursuit en diminuant lentement les jours suivants.

11 février. — Tension artérielle 16 1/2-9 1/2.

15 février. — Elimination des deuxième et troisième phalanges du deuxième orteil, plaie de belle apparence sans nécrose.

L'élimination de l'iode se poursuit jusqu'au 22 février.

29 février. — La deuxième phalange du gros orteil droit est éliminée sans suppuration ni nécrose consécutives.

1^{er} mars. — Injection d'huile iodée : 2 centimètres cubes, (1 gr. 08 d'iode).

L'iode est retrouvé dans les urines fractionnées deux heures après l'injection. (

L'élimination se poursuit les jours suivants, le taux des vingt-quatre heures augmenté jusqu'au cinquième jour (tension artérielle 16 1/2-8 1/2), se maintient à 35 et 36 milligrammes pendant quarante-huit heures et baisse ensuite, mais se poursuit jusqu'au 25 mars, date à laquelle le malade passe en chirurgie pour subir une intervention sur le pied gauche.

Si l'action de l'iode sur les lésions d'artérite n'a pu faire régresser une gangrène ayant déjà réduit les tissus à l'état d'escarres, il semble pourtant indéniable qu'elle se soit manifestée d'une façon heureuse sur l'évolution des moignons d'élimination dont aucun n'a présenté de nécrose.

La tension artérielle a été influencée nettement dès la première injection.

L'élimination de l'iode, dont nous donnons la courbe, a débuté à l'état de traces dès la deuxième heure. Le taux s'est élevé pendant les jours qui ont suivi l'injection pour n'atteindre son maximum que du troisième au cinquième jour.

L'iode a été retrouvé dans l'urine ensuite pendant plusieurs semaines.

OBSERVATION VII. — G... Jules, soixante-seize ans, boucher.

Antécédents. — On relève une crise de goutte à trente-quatre ans.

Des douleurs articulaires dans les poignets en 1900, en 1917 dans les jambes, les épaules, douleurs violentes s'exaspérant par les mouvements ; ces douleurs disparurent puis réapparurent moins vives mais avec un caractère permanent et gênant beaucoup la marche.

Examen, membres supérieurs. — On note à droite une élévation du moignon de l'épaule, l'articulation augmentée de volume, déformée, présente de forts craquements pendant les mouvements qui sont limités.

Le malade ne peut élever la main au-dessus du menton.

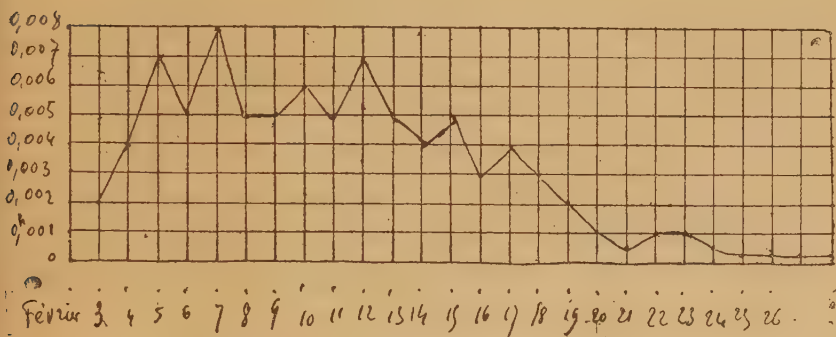
L'articulation du coude et les articulations du poignet du

même côté sont peu augmentées de volume, et limitées dans leurs mouvements.

Les mains sont cyanosées.

Membres inférieurs. — La hanche gauche est douloureuse à la pression sur le grand trochanter, ses mouvements de flexion sont limités.

Les genoux sont augmentés de volume, sans déformation apparente, les mouvements imprimés aux articulations déterminent de forts craquements.



Aux orteils on note de l'ankylose des articulations métatarso-phalangiennes du gros orteil avec cyanose, anesthésie et fourmillements.

L'examen de la poitrine montre des poumons sains.

Le cœur présente un bruit de galop.

Tension artérielle max. : 19, min. : 7.

Urines : ni sucre, ni albumine.

Sang : résistance globulaire normale.

Il s'agit d'un rhumatisme chronique poly-articulaire avec ankyloses.

7 janvier. — Puls 76, température rectale 36° 8.

A 16 heures, j'injecte 1/2 centimètre cube d'huile iodée.

Le pouls reste à 76, température deux heures après 37 degrés.

8 janvier. — Aucune modification à noter, l'iode est retrouvé à l'état de traces dans l'urine des vingt-quatre heures. Les jours suivants l'élimination urinaire se poursuit.

13 janvier. — Tension artérielle radiale 19 et 7.

L'élimination se poursuit jusqu'au 26 janvier.

2 février. — *Injection d'huile iodée : 1 centimètre cube.*

Pulsations avant l'injection 72, immédiatement après 80, une demi-heure après 76.

Température : 36° 9.

L'élimination a atteint son maximum le sixième jour après l'injection puis s'est poursuivie pendant tout le mois.

1^{er} mars. — *Injection d'huile iodée : 1 centimètre cube.*

7 mars. — Le malade sort, son état s'est amélioré, les douleurs ont diminué, les mouvements articulaires sont plus étendus. A l'épaule droite surtout, la main peut être élevée jusqu'à hauteur du nez.

OBSERVATION VIII. — Mme P..., soixante-deux ans journalière.

Antécédents. — Aucun fait à signaler dans les antécédents jusqu'à cinquante ans. A cet âge, qui fut celui de la ménopause, la malade a commencé à souffrir de douleurs articulaires.

Ces douleurs n'ont guère cessé depuis, elles se sont accompagnées de gêne des mouvements et de déformations survenues d'abord aux mains, puis aux pieds, aux coudes et aux genoux, confinant depuis plusieurs mois la malade au lit.

Examen. — A la main gauche, les premières phalange

des quatre derniers doigts sont en flexion ; la troisième phalange du médus en hyper-extension ; les mouvements de toutes les articulations sont gênés et douloureux, les articulations un peu tuméfiées.

A la main droite, les premières phalanges sont également en flexion et les troisièmes phalanges en extension, celle de l'index en extension forcée. La limitation des mouvements articulaires est plus marquée qu'à la main gauche. Elle va jusqu'à l'ankylose aux articulations métacarpophalangienne et interphalangienne du pouce, avec tuméfaction douloureuse et dure de l'extrémité distale du deuxième métacarpien. La préhension est à peu près impossible.

Les pieds sont en varus équin, les orteils déviés vers le bord externe ; le gros orteil en hallux valgus prononcé. Les mouvements articulaires sont limités et douloureux.

Le genou droit est augmenté de volume empâté, douloureux, les mouvements font entendre des craquements, la malade se plaint de crampes fréquentes dans les mollets.

L'examen des organes et appareils ne présente rien de particulier à noter.

La radioscopie ne décèle aucune lésion pulmonaire, l'aorte est sinueuse, le cœur petit.

Il s'agit d'un rhumatisme articulaire chronique déformant.

Le 9 janvier, température 38°2.

Pulsations, 88.

Tension artérielle radiale.

(Appareil Pachon) 16 1/2 — 9.

Je pratique une *injection intraveineuse d'huile iodée à 40 0/0, 1/2 cmc.* La température s'élève après l'injection de 0,2 — 38°4 ; le pouls reste à 88.

L'urine de la vingt-quatrième heure présente des traces d'iode.

Le 16 janvier, *injection de 1/2 cmc. h. i.*

Le 23 janvier, *injection de 1/2 cmc. h. i.*

Pendant tout ce temps l'élimination de l'iode s'est poursuivie.

Le 28 janvier, la quantité éliminée en vingt-quatre heures est de 0 gr. 002 ; les douleurs se sont atténuées, surtout aux pieds et à la main gauche, les doigts reprennent une certaine mobilité dans leurs articulations, la force de préhension s'est accrue notablement.

Le 4 février, *injection de 3/4 de cmc. h. i.*

Le 9 février, l'urine des vingt-quatre heures contient 0 gr. 004 d'iode.

La tension radiale est de 16 1/2 — 9 1/2 (sph. Pachon).

Le 14 février, l'urine des vingt-quatre heures contient 0 gr. 002 d'iode, l'amélioration continue.

Le 1^{er} mars, l'urine ne contient plus que des traces d'iode.

Injection de 1 cmc.

Le 6 mars, l'urine contient 0 gr. 005 d'iode.

Le 9 mars, l'urine contient 0 gr. 004 d'iode ; la tension artérielle est de 16 — 9.

Le 22 mars. Elimination d'iode urinaire 0 gr. 002

Le 1^{er} avril » » » 0 gr. 0015

La malade a reçu cinq injections, en tout 3 cmc. 25, soit 1 gr. 75 d'iode ; pendant toute la durée du traitement l'iode a été éliminé par l'urine, au moins à l'état de traces.

L'action du traitement a surtout été marquée au niveau des petites articulations.

Aux pieds et aux mains les articulations ont repris un peu

de mobilité et sont nettement moins douloureuses. La tuméfaction qui siégeait à l'extrémité du deuxième métacarpien de la main droite a diminué de volume, la douleur a presque complètement disparu.

OBSERVATION IX. — J..., cinquante-quatre ans. Boucher.

Dans les antécédents on ne relève rien qui soit à signaler, jusqu'en 1918.

Le malade nie toute spécificité.

En 1918, hémiplegie gauche survenue après un ictus léger s'étant accompagné de déviation conjugée.

Dans la suite, contracture du membre thoracique gauche, et crises de contractions cloniques simulant l'épilepsie Bravais-Jacksonienne.

Examen. — Le malade se tient très difficilement debout, il se plaint de douleurs vives dans les membres inférieurs.

Les réflexes patellaires sont exagérés.

Pas de signe d'Argyll-Robertson.

L'examen montre l'existence de gommès à différents stades dont les plus anciennes cicatrices datent de six mois.

Les cicatrices se présentent d'abord sous forme de placards arrondis, pigmentés, à contours mal délimités, puis elles se réduisent à une tache brune, de dimension un peu supérieure à celle d'une pièce de 0 fr. 50, légèrement déprimée, sans infiltration, avec léger plissement de l'épiderme.

Il existe des gommès en évolution à la face dorsale du pied gauche ; à la face antérieure du genou droit ; à la face postérieure de l'avant-bras gauche près du coude ; à la face antérieure et vers le milieu de l'avant-bras droit ; à la bosse frontale droite.

L'examen des organes et appareils n'offre rien de particulier à noter, les urines renferment des traces d'albumine. Température 38°2. Pouls 94.

Lesensemencements faits sur gélose de Sabouraud et sur pomme de terre avec le liquide des gommess ramollies, liquide filant puriforme, obtenu par ponction, ont été négatifs. Examen direct du liquide après coloration, négatif.

Malgré l'absence de réaction de Wassermann on peut conclure à des gommess syphilitiques en évolution.

Le 2 avril, injection intraveineuse d'huile iodée : 1/2 centimètre cube ; apparition de l'iode dans l'urine trois heures après l'injection ; température 38°1.

Le 6 avril, injection intraveineuse d'huile iodée, 1 centimètre cube ; température après l'injection 37°6.

Le 7 avril, iode éliminé en vingt-quatre heures par l'urine : 1 mgr. 7 ; température 37°7.

Les jours suivants l'élimination s'accroît progressivement, la température reste au-dessous, mais au voisinage de 38 degrés. Les gommess sont douloureuses à la pression, surtout celle du genou droit qui s'est ramollie en quelques jours.

Les jours suivants : toutes les gommess diminuent de volume, celle de la bosse frontale droite disparaît la première, les autres rétrocedent d'une façon marquée et deviennent indolores.

L'élimination de l'iode se poursuit, le maximum, 16 milligrammes par vingt-quatre heures fut atteint le sixième jour après l'injection.

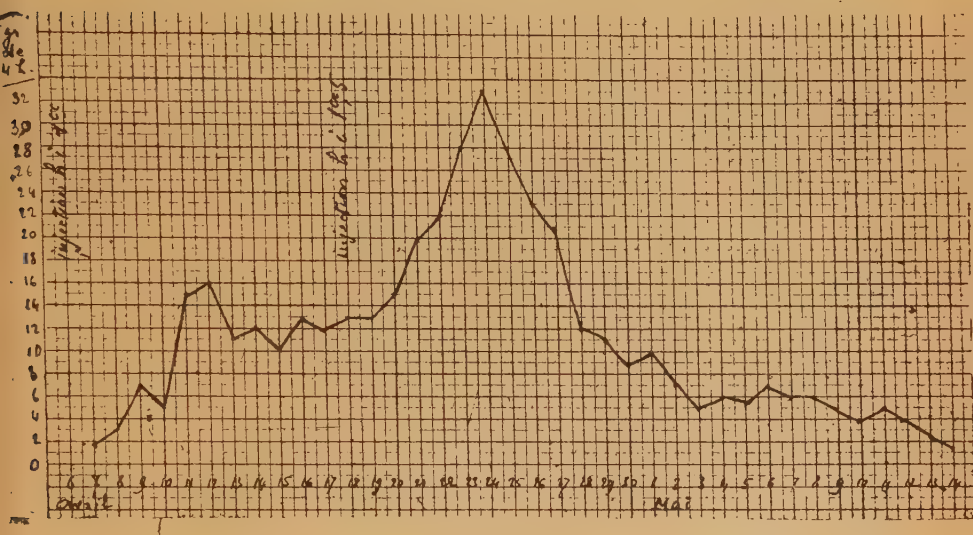
Le 18 avril, l'élimination était encore de 13 milligrammes par vingt-quatre heures.

Injection de 1 cmc. 5 d'huile iodée. Aucune réaction thermique.

L'amélioration continue, mais en même temps apparaît une escarre sacrée.

L'élimination de l'iode augmente.

Le 24 avril elle atteint 33 milligrammes par vingt-quatre heures la température est redevenue normale et reste par la suite au voisinage de 37 degrés.



Aucune nouvelle gomme n'est apparue.

L'élimination iodique diminue assez rapidement.

Le 2 mai, elle s'établit au voisinage de 5 milligrammes et s'y maintient par la suite, après une nouvelle injection de 1/2 centimètre cube d'huile iodée.

Le 15 mai le malade élimine encore des traces d'iode, la plaie sacrée consécutive à l'escarre marche vers la cicatrisation. Aucune nouvelle gomme n'est apparue, la gomme du

genou a complètement disparu, celle du coude gauche et de la face dorsale du pied sont en voie de disparition, à l'avant-bras droit il ne reste qu'une induration légère. Le malade a reçu en tout quatre injections, 3 cmc. d'huile iodée intraveineuse.

OBSERVATION X. — Mme D..., vingt-cinq ans, couturière.

On ne relève rien à signaler dans ses antécédents héréditaires.

Antécédents personnels. — Deux enfants vivants venus à terme. Deux mois avant son entrée à l'hôpital, grippe avec fièvre, céphalée, nausées, courbatures puis chute des cheveux par mèches (12 mai).

18 mai. — Le membre supérieur gauche est pris de tremblements, la préhension de ce côté devient impossible. La malade tombe à deux reprises dans la journée, avec perte de connaissance, après une vive douleur d'arrachement ressentie dans le bras gauche.

Le 20 mai, à son *entrée à l'hôpital*, elle est somnolente ; pouls 100 ; température 38 degrés ; tension radiale (Pachon) 9 1/2 — 6.

Pas de Kernig.

Pas de troubles de la sensibilité.

Le membre supérieur gauche présente des mouvements choréiformes, consistant en un retrait de la main et des doigts, et en flexion des dernières phalanges. Ces mouvements sont limités, saccadés et se reproduisent au nombre de 116 à 120 par minute. On note la paralysie des extenseurs et des fléchisseurs.

Réflexes tendineux. — Rotulien gauche augmenté. Achilléens et olécraniens augmentés.

Pas de signe de Babinsky.

Pas de trouble des sphincters.

Les réflexes d'accommodation sont conservés.

Pas de diplopie, pas de strabisme.

Urines. — Sucre 0 ; albumine 0.

Ponction lombaire. — Hypertension du liquide céphalo-rachidien, très légère hyperalbuminose, huit lymphocytes par 1 millimètre cube.

Wassermann négatif.

Il semble bien qu'on se trouve en présence d'une encéphalite atypique à mouvements choréiformes.

Le 24 mai, la malade reçoit une injection de 1/2 centimètre cube d'huile iodée intraveineuse.

Le 25 mai, les mouvements choréiformes du membre supérieur gauche sont nettement atténués. Ebauche de Kernig. On pratique un abcès de fixation.

Le 26 mai, les mouvements choréiformes ont presque disparu.

Le 27 mai, ils ont complètement disparu. L'extension et la flexion sont redevenus possibles tout en restant limitées. Kernig disparu.

Ponction lombaire : 4,8 lymphocytes par 1 millimètre cube, pas d'hyperalbuminose.

29 mai. — La malade bien que maladroitement peut tenir un verre dans sa main gauche.

31 mai. — Nouvelle injection de 1/2 centimètre cube d'huile iodée.

C'est à la suite du résultat publié par Claisse de l'injection intramusculaire d'iode colloïdal dans un cas d'encéphalite léthargique que furent pratiquées dans le cas ci-dessus les injections intraveineuses d'huile iodée.

La première injection semble avoir déterminé une disparition progressive rapide des mouvements choréiformes. Bien que l'observation soit incomplète nous avons cru devoir publier ce résultat. Nous ajoutons que les injections dans ce cas comme dans les précédents ont été parfaitement tolérées.

CHAPITRE II

§ 1. — Action locale

Localement, au point d'injection dans la veine, l'huile iodée ne détermine aucun phénomène réactionnel sur l'endoveine, elle ne détermine aucun accident de thrombose.

La constitution de l'huile iodée qui comme nous l'avons vu précédemment contient l'iode à l'état combiné, ne permet pas à ce corps d'exercer des propriétés irritantes sur les tissus avec lequel on le met en contact. Et comme sa décomposition n'est pas brutale après son introduction dans le sang, l'huile iodée ne met en liberté que de faibles quantités d'iode à la fois qui aussitôt libérées de la molécule grasse se trouvent en raison de leur grande affinité pour les albuminoïdes, transformées en iodoalbuminoïdes, forme sous laquelle s'effectue la circulation de l'iode dans l'organisme.

§ 2. — Action physiologique

La mise en liberté de l'iode qu'elle contient laisse prévoir que l'action physiologique de l'huile iodée

est celle des iodiques en général. Elle possède les propriétés de l'iodure de potassium à l'exclusion de celles qui sont attribuables à ce métal, et au sel lui-même, dans la partie qui n'est pas décomposée après son absorption.

Qu'il nous suffise de rappeler que l'iode jouit de propriétés antiseptiques et antitoxiniques bien connues qui s'exercent dans l'organisme aussi bien que *in vitro* (dans la chair musculaire, d'après Sattler, l'iode prévient tout développement de microbes à 1/225), l'action des ferments solubles d'après Wernitz est entravée par l'iode en solution jusqu'à 1/2.400.

Les iodiques constituent des désassimilateurs des albuminoïdes. Ils favorisent dans l'organisme l'action des leucocytes.

Action sur la circulation. — L'iodure de potassium dans certains états pathologiques caractérisés par l'hypertension artérielle agit sur la circulation par deux mécanismes distincts :

1° Action sur le système nerveux, en déterminant un abaissement plus ou moins accentué des pressions artérielles centrale et périphérique.

2° Action lymphagogue, lente à s'établir et à faire sentir ses effets, qui agit sur la tension artérielle en améliorant la circulation périphérique par diminution de la viscosité sanguine.

Cette action lymphagogue de l'iode d'après Heidenhain serait surtout marquée avec les composés salins très diffusibles. Après l'introduction de l'huile

iodée dans le sang l'effet sur le système circulatoire qui se borne à celui de petites quantités d'iode libéré de bonne heure et d'une façon prolongée, comportera une action lymphagogue lente à s'établir mais qui aura une durée plus grande, ce qui évitera nombre d'accidents toxiques.

Avec cette médication on évitera en outre la *phase du Potassium* qui, après l'emploi de l'IK. se traduit d'emblée par une action irritative sur le cœur dont le rythme s'accélère en même temps que l'énergie du myocarde diminue; on évitera encore l'action du potassium sur le sang se traduisant par la destruction des hématies.

On aura donc en définitive une action *hypotensive* vraie.

Action sur la respiration. — Mise en lumière par Germain Sée, l'action de l'iode sur l'appareil respiratoire résulte de celle qui s'exerce sur la circulation : il favorise l'hypersécrétion bronchique, lutte contre la dyspnée résultant de la stase; calme et régularise les mouvements respiratoires en favorisant l'hématose.

A forte dose il exerce une action congestive intense sur le tissu pulmonaire, les hémorragies qui en résultent seront moins à redouter avec un composé iodée comme l'*huile iodée* qu'avec les iodures et surtout l'iodure de potassium.

Action sur le tissu lymphoïde. — Elle se traduit par une prolifération considérable des cellules lymphatiques donnant aux tissus ganglionnaires l'aspect

de nappes réticulées diffuses ; tandis qu'avec l'IK on peut observer une véritable éosinophilie, avec l'iode au contraire les éosinophiles disparaissent du tissu lymphoïde. C'est d'abord un effet stimulant des éléments lymphatiques puis avec un traitement prolongé on observe une sclérose de la rate et des ganglions.

Ici encore on peut observer des phénomènes congestifs qui seront moins marqués toutefois avec l'emploi des *lipoides iodés* qu'avec les iodures.

Action sur la nutrition. — L'influence exercée par les iodiques sur la nutrition et qui se résume en une activation^s des processus d'échanges cellulaires est uniquement due à la mise en liberté de l'iode.

L'affinité de l'iode manifeste son action sur les tissus pathologiques de néoformation, en particulier les gommes et exostoses syphilitiques. A faible dose, l'iode active la digestion en augmentant les sécrétions salivaire et gastrique, ce qui a un retentissement favorable sur l'appétit.

Les troubles de la nutrition observés au cours du traitement ioduré et qui commandent fréquemment la cessation de celui ci, sont occasionnés par l'élimination de quantités élevées d'iode, par la muqueuse digestive. Les propriétés antidiastasiques de l'iode suffisent à expliquer l'entrave qu'il apporte alors à la digestion.

Leur production est d'autant plus à redouter que sera plus incertaine la décomposition, ou la résorption des composés iodiques utilisés.

C'est là à notre sens un des principaux avantages

de l'administration intraveineuse de l'huile iodée que de pouvoir doser exactement la quantité d'iode et que d'éviter l'aléa d'une résorption irrégulière ou incertaine.

Action sur les sécrétions et les excrétions. —

Toutes les glandes subissent l'action de l'iode éliminé par les produits sécrétés. Seule la sécrétion lactée est diminuée ce qui contre indique l'emploi de la médication chez la femme, pendant la période d'allaitement.

Action sur le système nerveux. — L'action de l'iode sur le système nerveux relève de l'intoxication iodique.

On a signalé la céphalalgie violente, prostration, vertiges, agitation, insomnies, affaiblissement de la mémoire, hébétude, hallucinations, délire, des tremblements; des convulsions cliniques ou toniques, l'atténuation de la réflectivité, l'ivresse cardiaque. L'hémiplégie a encore été relevée dans des cas d'intoxication par IK.

Tous ces accidents comme tous ceux de l'iodisme en général, seront d'autant plus facilement évités qu'on appliquera une médication plus facilement dosable et plus régulière dans ses effets.

CHAPITRE III

Elimination

A l'état normal, l'excès d'iode de l'organisme s'élimine par les poils chez l'homme, par les menstrues chez la femme ; ce n'est que sous l'influence de la médication iodique qu'on le voit apparaître dans les urines, ainsi que dans les autres sécrétions : salive, mucus bronchique, bile, lait, sueur.

I. — Début

Iodures alcalins. — Après avoir administré des iodures par voie digestive, Nothnagel et Rossbach ont retrouvé l'iode dans l'urine au bout de quelques minutes.

J. Roux expérimentant sur lui-même, l'a retrouvé après trois minutes. Sur un homme atteint d'exstrophie vésicale, l'urine recueillie à la sortie de l'uretère contenait de l'iode une minute quarante-cinq secondes après l'administration.

Huile iodée en ingestion. — L'iode est retrouvé

dans l'urine au bout de dix minutes. La rapidité de cette élimination étant fonction de la décomposition de l'huile iodée, il y a lieu de penser que cette décomposition se trouve hâtée par l'action des sucs digestifs et surtout celle du suc pancréatique qui saponifie l'huile iodée avant son passage dans le sang.

Huile iodée en injection sous-cutanée. — L'élimination ne se produit alors que du deuxième au cinquième jour (Klingmuller) ; d'après Pillement, cette date est d'autant plus tardive que l'huile est moins fluide.

Huile iodée en injection intraveineuse. — Nous avons vu que l'iode apparaît dans l'urine pendant les heures qui suivent l'injection.

Dans l'observation F..., l'iode est apparu dans l'urine deux heures après l'injection.

Dans l'observation J..., trois heures après l'injection.

Dans les autres observations, il fut trouvé dans l'urine des vingt-quatre heures.

Chez le chien (Exp. IV), nous avons noté l'apparition de l'iode dans l'urine au bout d'une heure et demie.

L'iode n'apparaît donc dans l'urine qu'au bout d'un certain temps et toujours à l'état de *traces*.

II. — Durée de l'élimination

Iodures alcalins. — En vingt-quatre heures tout l'iode administré en une fois par ingestion serait

éliminé en général, d'après Huquet, Nothnagel et Rosbach, Geisler, Dujardin-Beaumetz.

J. Roux a vu l'iode s'éliminer complètement :

En trente-six heures après ingestion de 0 gr. 50 d'IK.

En quarante-huit heures après ingestion de 1 gr. d'IK.

Cette durée d'élimination est allongée avec des doses fractionnées, elle peut alors atteindre onze jours, douze jours au maximum avec des doses répétées (A. Gautier, Hayem).

En injection sous-cutanée, l'élimination varie suivant les circonstances de l'administration :

2 centigrammes d'IK, injectés à un chien :

	Durée	Quantité totale éliminée
1 ^o Dissous dans l'eau	72 heures.	1/4
2 ^o Dissous dans le sérum sanguin.	6 jours.	1/3
3 ^o Dissous dans une solution albumineuse	6 jours	1/3
4 ^o Dissous dans l'eau, après altération des reins par l'acide chronique	4 jours	presque totalité

Huile iodée. — Avec les lipoïdes iodés la durée d'élimination est beaucoup plus grande.

En donnant pendant huit jours de l'huile iodée à 10 o/o à la dose de 3 cuillerées à café par jour, soit au total 7 gr. 50 d'iode, on retrouve ce corps dans les

urines dix-neuf jours après la dernière administration.

Avec les injections *sous-cutanées*, la période d'élimination est encore beaucoup plus longue. D'après Klingmuller elle serait en moyenne de quatre à six semaines.

Après une série de 18 injections d'huile iodée à 10 o/o (iodinine) à la dose de 20 centimètres cubes, cet auteur aurait retrouvé de l'iode dans l'urine pendant quatre mois après la dernière injection.

Huile iodée en injection intraveineuse. — La durée d'élimination semble aussi prolongée que par la voie sous-cutanée, dans l'expérience n° IV, nous avons montré que le chien qui avait reçu le 12 juillet une série de quatre injections au total de 11 centimètres cubes d'huile iodée à 40 o/o (soit 5 gr. 94 d'iode), éliminait encore de l'iode dans l'urine le 11 août, un mois après.

Dans l'expérience n° VIII, le chien qui avait reçu le 18 juillet 6 centimètres cubes d'huile iodée à 40 o/o (0 cmc. 78 par kgr), présentait encore dans les urines des traces d'iode décelable le 18 septembre, le soixante-deuxième jour après l'administration.

Dans l'observation F..., après quatre injections au total de 3 cmc. 75 (0 gr. 07 par kilogr.) l'élimination iodique s'est poursuivie pendant vingt-six jours après la dernière injection. Chez le même malade, après une injection de 2 centimètres cubes, on retrouvait encore des traces d'iode dans l'urine après vingt-cinq jours.

Dans l'observation G..., après une injection d'un

demi centimètre d'huile iodée, l'iode a encore été retrouvé dans l'urine le vingt et unième jour, et le vingt-troisième jour après l'injection suivante de 1 centimètre cube.

III. — Régime de l'élimination

Avec les iodures alcalins, l'élimination presque immédiate est en quelque sorte massive, si certaines influences (travail musculaire, affections rénales, doses fractionnées) peuvent l'influencer, d'une façon générale, la courbe de l'élimination présente une ascension brusque qui atteint son maximum dès le premier jour et s'abaisse ensuite assez rapidement, avec parfois quelques ressauts à la dernière période.

L'huile iodée en injections intraveineuses, nous l'avons vu, n'est décomposée que graduellement dans le sang et son apparition dans l'urine débute par de petites quantités qui s'accroissent parallèlement à cette décomposition.

Dans l'observation F..., après une injection de 1 centimètre cube, nous voyons l'élimination iodique urinaire le lendemain de 0 gr. 001, monter successivement le troisième jour à 0 gr. 002 et le quatrième jour atteindre son maximum (0 gr. 0025) pour décroître ensuite et revenir à 0 gr. 001 où elle se maintient jusqu'à une nouvelle injection de 1 cmc. 5 (0,81 d'iode).

Le lendemain l'effet de la nouvelle dose introduite

ne se fait pas sentir, le taux d'élimination reste à 0 gr. 001, l'ascension est progressive les jours suivants et le maximum 0 gr. 0055 est atteint le cinquième jour, la décroissance est plus lente et l'élimination s'est maintenue au-dessus de 0, gr. 0015 pendant seize jours pour se poursuivre ensuite à un taux plus faible.

Le même malade, après une injection de 2 centimètres cubes, éliminait le lendemain 0 gr. 006 d'iode, l'ascension se faisait en quatre jours et le cinquième jour le maximum était atteint avec 0 gr. 036. Il est à remarquer qu'au fur et à mesure que le traitement se poursuit, l'aptitude du rein à l'élimination s'accroît, et entre les deux dernières injections, tandis que la dose augmentait du tiers le taux de l'élimination maxima en vingt-quatre heures s'est élevé de 0 gr. 005 à 0,030.

Dans l'observation J..., après l'administration de 1 centimètre cube d'huile iodée (0, 54 d'iode), pendant les premières vingt-quatre heures l'élimination est de 0 gr. 0017, le taux monte progressivement jusqu'au sixième jour, où il atteint son maximum (0, gr. 016), la courbe descend ensuite progressivement.

Parmi les causes faisant varier la marche de l'élimination nous avons noté l'activité musculaire. L'ascension de la courbe de F... (Obs. VI) qui s'est élevée les 5 et 6 mars à 0 gr. 036 et 0 gr. 035 a suivi une sortie effectuée par le malade.

IV. — Quantité d'iode éliminée par les urines

Si l'on mesure la quantité totale d'iode éliminée, après l'administration des *iodures*, on la trouve en moyenne de 60 o/o. Toutefois de grandes variations sont enregistrées dans les chiffres publiés à ce sujet : Lafay a noté 91 o/o ; pour Duchesne l'élimination varierait de 35,22 à 99,44 o/o.

Ces grandes variations étant attribuables à l'état des voies digestives, l'absorption des iodures se trouve en effet très diminuée quand la muqueuse digestive est irritée.

Avec les lipoides iodés, administrés par ingestion, la quantité d'iode éliminée est moindre.

Winternitz administre à un chien de 8 kgr. 900, 30 grammes de graisse iodée à 6,66 o/o pendant trois jours, soit au total 5,97 d'iode, il retrouve dans les urines pendant six jours en tout, 1 gr. 39 d'iode, soit près du quart de l'iode administré.

Pillement, employant l'huile d'olive iodée à 10 o/o et l'iodipine, n'a retrouvé dans le même temps que des quantités variant de 1/10 au 1/20 de l'iode administré.

Dans l'observation F..., après injection intraveineuse de 2 centimètres cubes d'huile iodée (1 gr. 08 d'iode), nous avons retrouvé 0 g. 18, soit 16,6 pour 100 en vingt-deux jours.

Dans l'observation J..., après injection de 1 centi-

mètre cube, soit 0 gr. 54 d'iode, nous avons retrouvé 0 gr. 094 soit 17,4 0/0 en onze jours.

Les résultats que nous avons obtenus concordent donc, avec ceux indiqués par Pillement, ils étaient d'ailleurs à prévoir en raison de la longue durée de l'élimination.

D'après Berlioz l'élimination des iodures est ralentie chez les fébricitants, nous n'avons pas noté de ralentissement avec l'huile iodée en injection intraveineuse dans le cas de J... où le malade présentait pourtant une température oscillant entre 37°2 et 38°5.

V. — Forme d'élimination

L'iode est éliminé sous forme d'iodures alcalins, comme après l'administration des iodures.

Après avoir dosé l'iode sur un échantillon d'urines 30 centimètres cubes selon le procédé que nous avons indiqué : libération de l'iode par le nitrite de soude et l'acide chlorhydrique dissolution dans le sulfure de carbone et décoloration de celui-ci par l'hypo-sulfite de soude, nous avons soumis à la dessiccation une quantité égale de la même urine, puis nous avons calciné le résidu en présence de potasse caustique au voisinage du rouge sombre, la quantité d'iode après destruction de la matière organique, dosée comme précédemment dans la solution aqueuse du résidu de calcination, après neutralisation, ne s'était pas accrue.

On peut en conclure que l'iode ne se trouve pas à l'état de combinaison organique.

Abderhalden et Slavu ont en effet signalé l'élimination de l'iode sous la forme de composé organique après l'administration chez le chien, sous la peau ou per os de divers polypeptides iodés.

Conclusion : De cet exposé nous retiendrons qu'après les injections intraveineuses d'huile iodée, l'iode apparaît sous forme d'iodures alcalins dans l'urine au bout de une heure et demie à deux heures, plus tôt que quand on l'administre par voie hypodermique, plus tard qu'après l'ingestion.

Le début est progressif, le maximum du taux est atteint du quatrième au sixième jour, puis la décroissance suit, très lente, avec parfois quelques ressauts.

L'élimination très prolongée, traduit la longue persistance de l'iode à l'état combiné dans l'organisme.

CHAPITRE IV

§ 1. — Technique

La technique des injections intraveineuses d'huile iodée ne diffère de celle des autres injections intraveineuses que dans les points suivants :

1° *Choix des instruments.* — La seringue sera une seringue en verre dite « de Luer » qu'on choisira de préférence de calibre légèrement supérieur à celui qui serait nécessaire pour l'injection à pousser.

Pour une injection de $1/2$ centimètre cube, on prendra une seringue de 2 centimètres cubes. Pour des injections supérieurs à $1/2$ centimètre cube il sera préférable d'utiliser une seringue de 5 centimètres cubes.

Nous verrons en effet qu'il est nécessaire d'injecter l'huile iodée à une certaine température qui sera d'autant plus facilement conservée au cours de l'injection que le calibre de la seringue sera plus fort.

L'aiguille sera choisie également de fort calibre et courte pour les mêmes raisons et aussi pour que l'injection soit plus facile à pousser, l'huile iodée étant plus fluide.

La seringue et l'aiguille sont stérilisées.

Un garrot en caoutchouc, une pince à forcipression complètent l'instrumentation nécessaire.

2° *Préparation du produit à injecter.* — Il est commode d'avoir une huile iodée en ampoules.

Le lipiodol que nous avons utilisé se trouve dans le commerce en ampoules de 1, 2, 3 centimètres cubes. Il est indispensable pour qu'il ne contienne pas d'iode libre qu'il soit de préparation récente et qu'il ait été conservé à l'abri de la lumière.

L'ampoule, quelques minutes avant l'injection, est mise au bain-marie pour être chauffée au voisinage de 37 degrés. L'huile perd alors de sa viscosité, ce qui facilite d'autant l'injection.

3° *Injection.* — Il est commode pour le chargement de la seringue d'ouvrir l'ampoule au-dessus du cylindre auquel on a adapté momentanément une aiguille fine qui ne laisse pas couler l'huile iodée.

L'injection est faite au point d'élection du pli du coude, elle doit être poussée très lentement, à la vitesse de 1 minute pour 1 centimètre cube.

MARCHE DU TRAITEMENT

A propos de la fixation des doses nous avons vu qu'il y avait intérêt à commencer d'emblée par la dose maxima à employer, puis suivant l'importance de celle-ci et l'effet thérapeutique à atteindre, on

renouvellera l'injection avec des doses plus faibles en espaçant les injections en raison de leur importance.

On pourra par exemple pour une médication énergique, injecter 1 cm. 5 d'huile iodée à 40 o/o, quinze jours après injecter encore 1 centimètre cube, et répéter ensuite cette dose 2, 3 ou 4 fois en espaçant de huit jours les injections. On aura ainsi une période de traitement d'une durée d'un mois ou un mois et demi qu'on pourra faire suivre d'une période de repos pour reprendre ensuite les injections.

Dans tous les cas il sera bon de surveiller l'élimination et par la recherche de l'iode dans l'urine, s'assurer qu'il n'existe pas un retard qui commanderait de reculer la nouvelle injection ou d'en diminuer la dose.

Comme on le fait habituellement pour la médication iodurée, on pourra d'ailleurs favoriser l'élimination rénale par le régime lacté.

§ 2. — Indications

Les injections intraveineuses d'huile iodée répondent aux indications générales des iodiques et pourront être employées dans l'aortite, l'artériosclérose, l'asthme, les bronchites catarrhales liées à l'emphyseme, la syphilis, - le saturnisme, l'hydrargyrisme, les néphrites saturnine et syphilitique dans les affections thyroïdiennes et scrofuleuses, et peut-être l'encéphalite léthargique. On suivra pour le choix des doses, les règles qui s'appliquent à la

médication iodurée. Et il semble que le traitement de toutes ces affections chroniques doivent bénéficier et la décomposition lente et de l'action prolongée de l'huile iodée. Mais trois affections surtout retiendront notre attention pour l'emploi de l'huile iodée en injections intraveineuses :

Le rhumatisme chronique ;

Les mycoses externes (sporotrichoses, blastomycoses, actinomycose).

La syphilis tertiaire avec accidents scléro-gommeux.

Dans *le rhumatisme chronique*, le traitement de longue durée, sera fait à dose faible, seul avec des périodes de repos, ou alterné avec le traitement arsénical. Il aura l'avantage de ménager l'appareil digestif du malade qui en pareil cas commande fréquemment l'interruption de la médication iodurée.

Parmi les observations que nous avons citées, nous indiquons les résultats très appréciables obtenus dans un cas de rhumatisme chronique déformant et dans un cas de rhumatisme chronique articulaire avec lésions d'arthrite accusées.

Dans *les mycoses*, qui nécessitent l'emploi de doses élevées d'iodure de potassium, l'administration de ce médicament doit dans bon nombre de cas en être suspendue pour cause d'intolérance bien avant la disparition entière des lésions.

Nous avons indiqué en relatant les observations recueillies chez le cheval les résultats que nous avons obtenus chez cet animal par les injections intravei-

neuses d'huile iodée à dose forte dans une blastomycose due à un cryptocoque.

Dans ces affections le traitement sera complété avantageusement par la thérapeutique externe, radiothérapie ou interventions chirurgicales.

Dans les *accidents syphilitiques tertiaires*, spécialement ceux dus au développement dans le tissu conjonctif, musculaire ou osseux de gommes ou de lésions ulcératives. Les injections intraveineuses d'huile iodée nous ont permis d'obtenir la guérison très rapide de gommes spécifiques cutanées dont le développement fut arrêté en quelques jours.

§ 3. — Contre-indications

De même que pour toute médication iodique, ce sont d'abord celles tirées des circonstances suivantes :

1° Causes empêchant l'élimination de l'iode en général, altérations rénales en particulier ;

2° Dans tous les cas où il y a lieu de redouter des phénomènes congestifs pouvant entraîner l'activation de processus latents, ou déterminer des hémorragies. Encore d'après Marcel Labbé et Lortat-Jacob, à l'encontre des iodures, l'iode ne provoque dans le poumon qu'une congestion limitée, exceptionnellement des hémorragies, pas d'éosinophilie ;

3° Dans la tuberculose, en général, il y a lieu d'observer la plus grande prudence dans l'emploi des

iodiques. Nicolau et Nasta ont montré la toxicité de la solution de Lugol pour des cobayes inoculés avec des bacilles tuberculeux tués par la chaleur ;

4° L'emploi de certains médicaments présentant une incompatibilité vis-à-vis de l'iode. Un traitement oculaire avec un collyre à base de calomel, par exemple, contre-indiquera l'emploi des iodiques, qui pourraient donner lieu en pareil cas à la production d'iodure mercurieux au niveau de la conjonctive ;

5° L'allaitement constitue chez la femme une contre-indication en raison de l'affaiblissement de la sécrétion lactée qui résulte de l'action de l'iode sur la glande mammaire.

Le mode particulier d'administration de l'iode, par voie *intraveineuse*, dans une *combinaison huileuse*, présente des contre-indications tenant à l'état du poumon et du cœur.

Une stase pulmonaire marquée, surtout si elle s'accompagne d'insuffisance cardiaque ; les lésions valvulaires graves, ayant entraîné une dilatation tra-
duisant l'insuffisance du myocarde, sont des circonstances qui contre-indiquent les injections intraveineuses d'huile iodée.

* * *

C'est sur les contre-indications que nous terminons notre travail, ne méconnaissant pas les critiques qu'on peut faire à ce mode d'administration des lipoïdes iodés non encore appliqué jusqu'ici à notre connaissance.

Tel qu'elle se présente, la méthode que nous nous sommes proposé d'étudier après l'avoir expérimentée et appliquée, n'apparaît certes pas utilisable dans tous les cas, et nous n'avons pas la prétention de la voir se substituer à d'autres, qui depuis si longtemps ont fait leur preuve dans la médication iodique.

Mais nous pensons, après avoir établi le bilan de ses indications et contre-indications, qu'elle peut avantageusement trouver son emploi dans un certain nombre de cas.

Notre seul but a été après avoir poursuivi méthodiquement et avec prudence les recherches et essais effectués, de les exposer avec un souci constant d'exactitude et de conscience.

CONCLUSIONS

I. — La possibilité d'introduire, sans accident, de faibles quantités de lipoïdes dans l'organisme par voie intraveineuse, ressort de l'étude expérimentale et de la pathogénie de l'embolie graisseuse.

II. — Nos expériences sur le cheval montrent l'innocuité d'une injection huileuse unique dans la veine jugulaire, de 0 cc. 11 par kilogramme d'animal, et de 5 injections espacées de huit jours, à la dose de 0 cc. 02 à 0 cc. 04 par kilogramme d'animal. Par contre, aux mêmes doses, des injections répétées quotidiennement déterminent au bout de quatre jours des accidents qui marquent la limite de la tolérance.

III. — Ces résultats ont été confirmés par les expérimentateurs ayant opéré depuis sur le chien et le lapin.

IV. — Parmi les huiles médicamenteuses, il y a lieu de faire, au point de vue de l'action physiologique, une distinction en ce qui concerne l'huile iodée pure, que ses propriétés physico-chimiques, liées à l'état combiné de l'iode, permettent d'introduire directement dans le sang.

V. — L'étude expérimentale que nous avons entreprise à ce sujet nous a montré :

1° Chez le cheval, une tolérance parfaite jusqu'à la dose de 0 cc. 11 (huile iodée à 20 o/o) et 0 cc. 04 (huile iodée à 40 o/o) par kilogramme d'animal.

2° Chez le chien, la tolérance peut aller jusqu'à 0 cc. 5 (huile iodée à 40 o/o) par kilogramme d'animal.

3° La décomposition de l'huile iodée, ainsi administrée dans le sang ne débute qu'une heure environ après l'injection, elle est lente et progressive.

4° L'iode passe presque aussitôt libéré dans l'urine à l'état d'iodure alcalin, ou peut l'y retrouver un mois et jusqu'à deux mois après l'injection.

5° L'iode s'accumule à l'état de combinaison organique dans les tissus, et en particulier dans le tissu adipeux.

6° L'autopsie ne révèle chez les animaux, traités le plus sévèrement à dose toxique, que des lésions minimales s'arrêtant au stade congestif.

7° Dans le traitement d'une mycose du cheval, l'huile iodée en injections intraveineuses a pu être employée avec succès.

VI. — Chez l'homme : 1° on peut injecter des doses variant de 1/2 centimètre à 2 centimètres d'huile iodée à 40 o/o en espaçant les injections au minimum de quatre à six jours et en ne répétant pas un trop grand nombre de fois.

La tolérance est parfaite dans ces conditions.

2° Cette méthode permet d'introduire dans l'orga-

nisme des quantités importantes d'iode (0 gr. 27 à 1 gr. 08 par injection) qu'il suffit de renouveler à des intervalles éloignés pour maintenir l'état d'imprégnation iodique ; elle présente l'avantage d'être précise, non douloureuse, facilement applicable.

3° L'élimination de l'iode à l'état d'iodure débute une heure environ après l'injection, s'établit lentement et augmente pendant les jours suivants, n'atteint son maximum que du quatrième au sixième jour, et décroît très lentement, persistant pour des doses moyennes au delà de trois semaines.

4° La technique simple et d'application facile, les avantages de ces injections en recommandent l'emploi dans le traitement d'un certain nombre d'affections, et surtout les mycoses externes, les lésions syphilitiques tertiaires ulcéro-gommeuses, les rhumatismes chroniques.

5° Les contre-indications, en dehors de celles des iodiques en général, sont tirées de l'état du cœur et des poumons. Par contre, dans les cas d'idiosyncrasie à l'iode, les injections intraveineuses d'huile iodée paraissent un procédé susceptible de faire supporter au malade une médication iodique rigoureusement dosable, d'action hâtive, énergique et prolongée.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- Rilliet (F.).* — Mémoire sur l'iodisme constitutionnel (Gaz. hebd. de méd. Paris, 1860).
- Bergmann (E.-B.).* — Zur Lehre von der Fettembolie. Dorpat, 1863.
- Ein Fall tödlicher Fettembolie (Berliner Klin. Wochenschrift, 1873).
- Déjerine (J.).* — Recherches expérimentales et cliniques sur l'embolie graisseuse dans les altérations osseuses (C. R. de la Soc. de Biol., 1879).
- Note sur deux cas d'embolie graisseuse pulmonaire consécutive à des fractures (Prog. Méd., Paris, 1879).
- Scriba (J.).* — Untersuchungen über die Fettembolie. Leipzig, 1879.
- Roux.* — Expériences sur l'Elimination des iodures et de quelques médicaments par l'urine. Thèse Paris, 1889-1890.
- Dujardin-Beaumetz.* — Cours de Thérapeutique clinique. Paris, 1891.
- Soulier.* — Traité de Thérapeutique et de Pharmacologie. Paris, 1891.
- Berlioz.* — Manuel de Thérapeutique. Paris, 1892.
- Lafay (L.).* — Etude clinico-chimique sur l'élimination urinaire de l'iode après absorption d'IK. Thèse Paris, 1893.
- Henrijean et Corin.* — Recherches expérimentales sur l'action physiologique et thérapeutique des iodures (Archives de Pharmacologie. Gand et Paris, 1895-1896).

- De Groubé (G.)*. — De l'embolie graisseuse (Revue de chirurgie. Paris, 1895).
- Klingmüller (V.)*. — Ueber Iodipin (Deutsche méd. Wochenschr. Leipzig et Berlin, 1900).
- Spolverini (L.-M.)*. — Nuovo methodo di cura colle iniezioni endovenose di iodo metallico (Policlin. Roma, 1900).
- Bourcet (P.)*. — De l'iode dans l'organisme, ses origines, son rôle, son élimination. Paris, 1900.
- Pillement*. — Action physiologique et chimique des huiles iodées. Thèse Nancy, 1901.
- Winternitz*. — Ueberiodipin und Seine diagnostische Anwendung (München med. Wochenschr., 1902).
- Marcel Labbé et Lortat-Jacob (L.)*. — Du rôle des leucocytes dans l'absorption de l'iode et des composés iodés (C. R. Soc. Biol. Paris, 1902).
- Action comparée de l'iode et des iodures sur le poumon (C. R. Soc. Biol. Paris, 1903).
- Lortat-Jacob (L.)*. — L'iode et les moyens de défense de l'organisme. Thèse Paris, 1902-1903.
- Martin*. — Le lipiodol spécialement dans certaines affections de l'appareil respiratoire. Thèse Lyon, 1904 1905.
- Pouchet (G.)*. — L'iode et les iodiques. Paris, 1906.
- Précis de Pharmacologie et de Mat. médicale. Paris, 1907.
- Von den Velden (R.)*. — Biochem. Zeitschrift, 1909, 123-130.
- Abderhalden (E.) et Slavu (E.)*. — Zeitschrift für physiologische chemie, 1919, 405-412.
- Claude et Blanchetière*. — Journal de Physiologie et de Thérapeutique. Paris, 1910.
- Lafay (L.)*. — Société de Thérapeutique. Paris, 26 avril 1911.
- Roger (H.)*. — Introduction à l'étude de la médecine. Paris, 1913.
- Gley*. — Physiologie. Paris, 1913.
- Richaud (A.)*. — Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie. Paris, 1914.
- Le Dentu et Delbet*. — Nouveau traité de clinique. Paris, 1915, t. IV.

- Nicolau (J.) et Nasta (M.).* — C. R. de la Soc. de Biol., 30 déc. 1916.
- Faure (J.-L.).* — Bull. de la Soc. chirurgie, 21 février 1917.
- Jacob.* — Bull. de la Soc. chirurgie, 14 février 1917.
- Le Moignic (E.) et Gautrelet (J.).* — Etude physiol. des inj. intrav. d'huile camphrée (C. R. Soc. Biol., 25 mai 1918).
- Etude expérimentale du shock et son traitement par les inj. intrav. d'huile camphrée (C. R. Soc. Biol., 19 oct. 1918).
- Le Moignic (E.) et Sézary (A.).* — Recherches expérimentales sur les inj. intrav. d'huiles végétales (C. R. Soc. Biol., 8 juin 1918).
- Loeper et Fumouze.* — Les inject. intrav. d'huile camphrée (Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 15 nov. 1918).
- Chabanier.* — Archives urologiques de la clinique de Necker, janvier 1919.
- Mook (W.-H.) et Wander (W.-G.).* — Tumeurs conséc. à des inj. d'huile camphrée (Journ. of Améric. Med. Association. Chicago, 1^{er} nov. 1919).
- Niculesco (P.).* — Réactions congestives de Foyer provoquées par les médicaments iodés (Réaction de Herxheimer) (Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Bucarest, 1919).
- Manquat.* — Traité élémentaire de Thérapie. Paris, 1920.
- Bouchardat (G.) et Rathery (F.).* — Formulaire Magistral. Paris, 1920.
- Durand et Michon.* — Soc. méd. des Hôp., 2 mars 1920.
- Policard.* — Soc. méd. des Hôp., 2 mars 1920.
- Claisse.* — Soc. méd. des Hôp., 13 févr. 1920.

Le président de la thèse,
CARNOT

Le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris

P. APPELL

